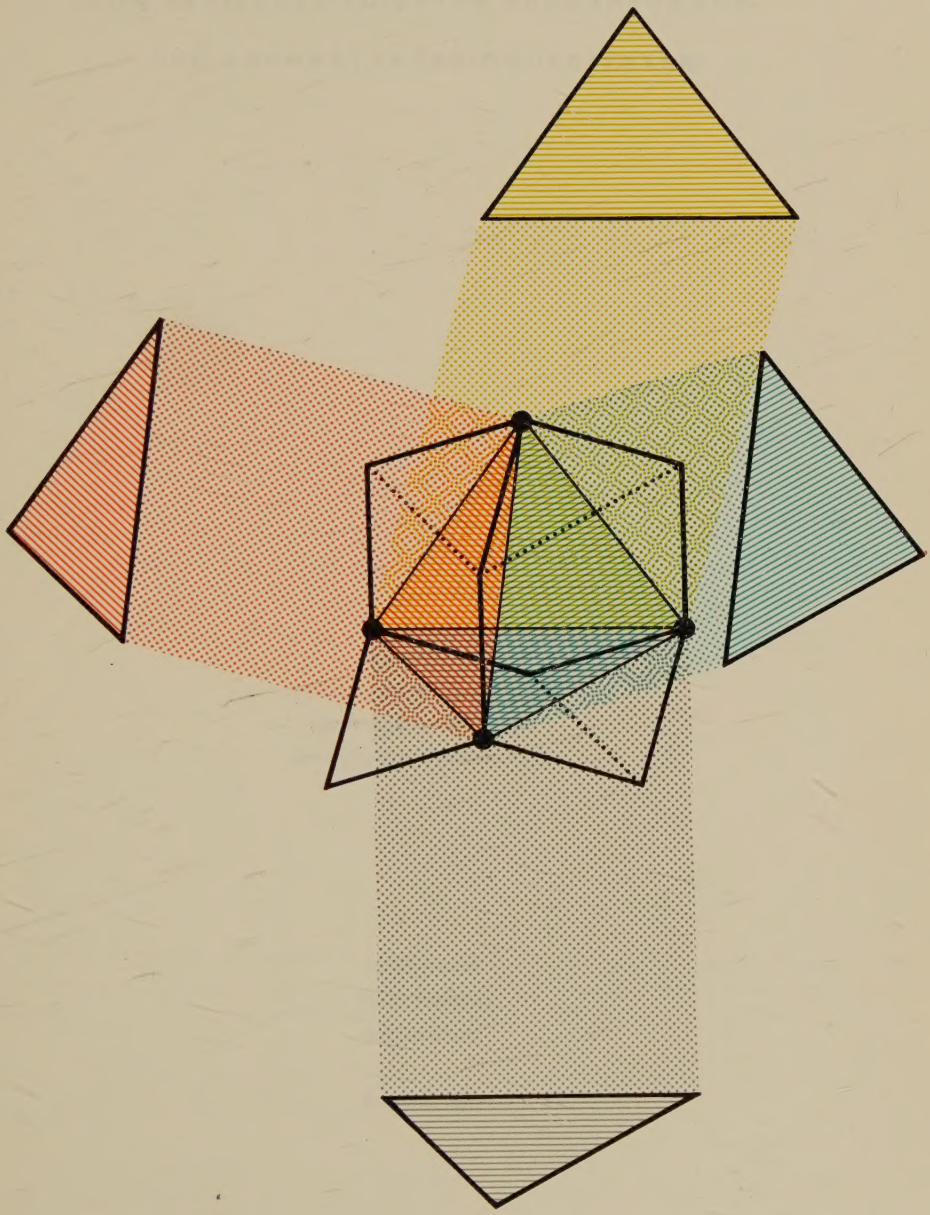
Synthese und chiroptische Eigenschaften von 1,5-disubstituierten Adamantan-2-on- und Adamantan-2,6-dion-Derivaten

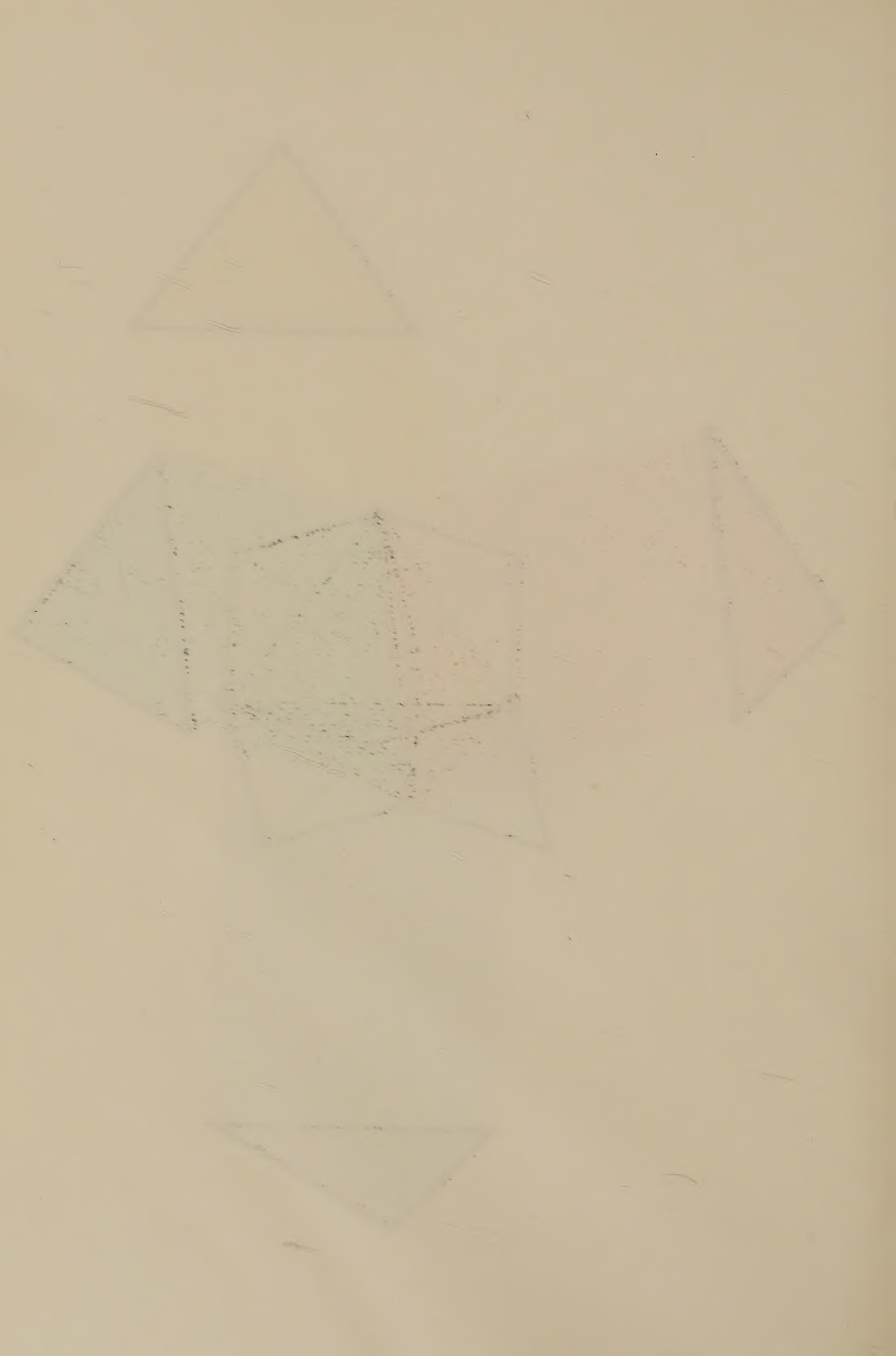
Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Rainer Wiartalla
aus Duisburg

Bochum 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.





SYNTHESE UND CHIROPTISCHE EIGENSCHAFTEN VON 1,5-DISUBSTITUIERTEN ADAMANTAN-2-ON- UND ADAMANTAN-2,6-DION-DERIVATEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Abteilung für Chemie
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Rainer Wiartalla
aus Duisburg

Bochum 1981

Berichterstatter : Professor Dr. G. Snatzke
Mitberichterstatter : Professor Dr. P. Welzel
Tag der mündlichen Prüfung : 3. Februar 1981

Die Druckwerkstätte, 6000 Frankfurt am Main, Telefon: 0611 – 28 12 06

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Experimente sind in der Zeit von Januar 1976 bis August 1980 unter der Leitung von

HERRN PROF. DR. G. SNATZKE

am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum durchgeführt worden.

Herrn Prof. Dr. G. Snatzke danke ich herzlich für sein stetes Interesse an dieser Arbeit, für wertvolle Ratschläge zur Interpretation der CD-Spektren und für die Gewährung hervorragender Arbeitsbedingungen.

Herrn Dr. H. Klein bin ich für anregende Diskussionen sowie zahlreiche Hinweise dankbar, und allen Mitarbeitern für die angenehme Zeit der gemeinschaftlichen Tätigkeit.

Folgenden Damen und Herren danke ich herzlich für ihre Unterstützung:

Herr Priv. Dozent Dr. H. Duddeck führte die Messung eines ^{13}C-NMR-Spektrums durch und überließ eine Probe Adamantan-2,6-dion als Vergleichssubstanz.

Herr Dipl.-Chem. G. Graf stellte optisch aktives Bicyclo [3.3.1] nonan-2,6-dion für die Bestimmung der Absolutkonfiguration des Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylesters 6 zur Verfügung.

Herr Ing. U. Wagner übernahm gewissenhaft die Anleitung zur Messung der CD-Spektren.

Herr Dr. Müller und seine Mitarbeiter fertigten die Massenspektren an.

Die CH-Analysen wurden von Frau Kalinski erstellt.

Der Fa. ‚Die Druckwerkstätte' in Frankfurt/M. bin ich dankbar für die Berücksichtigung spezieller drucktechnischer Wünsche.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	**Grundlagen, Problemstellung und Ziel der CD-Analyse knotenflächen-substituierter Keto-Adamantane**	9
1.1	Circulardichroismus und Rotationsstärke	9
1.2	Entwicklung der Oktantenregel	10
2	**Synthese von optisch aktiven, rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-Adamantanen**	15
2.1	Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 als Racemat	16
2.1.1	Alternative Syntheseversuche zur Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6	20
2.1.2	Modifizierte Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7	25
2.1.2.1	Ein neuer Weg zu der Vorstufe Bicyclo [3.3.1] nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5	25
2.1.2.2	Verbesserte Darstellung des Diketo-diesters 6	26
	Zusammenfassende Übersicht	28
2.2	Spaltung der Stammverbindung 7 in Enantiomeren	30
2.2.1	Bestimmung der optischen Reinheit	33
2.2.2	Bestimmung der Absolutkonfiguration des Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylesters	38
2.3	Synthese von rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-Adamantanen in optisch aktiver Form	43
2.3.1	Darstellung von (3S)-1,5-Dicyano-Adamantan-2,6-dion 25	43
2.3.2	Darstellung von (3R)-1,5-Dimethyl-Adamantan-2,6-dion 35	45
2.3.3	Darstellung von (3R)-1,5-Dibrom-Adamantan-2,6-dion 37	50
2.4	Synthese von rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2-Keto-Adamantanen in optisch aktiver Form	52
2.4.1	Darstellung von (3R)-1,5-Dimethyl-Adamantan-2-on 41	52
2.4.2	Darstellung der Vorstufen von (3S)-1,5-Dicyano- und (3S)-1,5-Dibrom-Adamantan-2-on	53
2.4.3	Darstellung von (3S)-1,5-Dicyano-Adamantan-2-on 51	56
	Zusammenfassung und Übersicht	57
2.5	Spektroskopische und chemische Eigenschaften einiger Verbindungen	58

3	**Diskussion der CD-Spektren von knotenflächen-substituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-Adamantanen**	62
3.1	CD-Spektren der Modellverbindungen: 1,5-disubstituierte 2-Keto- und 2,6-Diketo-Adamantane	62
3.2	Behandlung nach der Ruch'schen Theorie	67
3.2.1	Transitivitätsbereiche	67
3.2.2	Liganden-Wechselwirkungen	69
3.3	Interpretation der CD-Daten nach der qualitativen MO-Theorie	72
3.3.1	1,5-disubstituierte 2-Keto-Adamantan-Derivate	73
3.3.2	1,5-disubstituierte 2,6-Diketo-Adamantan-Derivate	78
3.3.3	Berücksichtigung von induktiven und mesomeren Effekten	81
	Zusammenfassung	84
3.4	Vicinaleffekte	85
3.5	Cirkulardichroismus weiterer Verbindungen	87
3.5.1	Bicyclische β-Keto-ester	87
3.6	Graphische Darstellung einiger CD-Spektren	89
4	**Experimenteller Teil**	99
4.1	Geräte und Aufnahmebedingungen	99
4.2	Liste der dargestellten Verbindungen	101
4.3	Beschreibung der Versuche und physikalische Daten	103
5	**Anhang**	129
	Anhang A: Besetzte σ-Molekülorbitale der planaren Zick-Zack-Kette	129
	Anhang B: Herleitung des σ-HOMO für das Adamantan-Gerüst	130
	Anhang C: Herleitung des σ-HOMO für das Adamantan-2,6-dion-Gerüst	132
6	**Literaturverzeichnis**	135

1. Grundlagen, Problemstellung und Ziele der CD-Analyse von knotenflächen-substituierten Keto-adamantanen.

1.1 Circulardichroismus und Rotationsstärke.

Eine einen Chromophor enthaltende optisch aktive Verbindung zeigt bei Durchstrahlung mit linear polarisiertem Licht geeigneter Wellenlänge drei Phänomene: Zunahme des Drehwinkels α beim Übergang zu kleineren Wellenlängen (→Optische Rotationsdispersion, ORD), verschieden starke Absorption von entgegengesetzt circular polarisierten Strahlen (→Circulardichroismus, CD) sowie elliptische Polarisation des einfallenden Lichts (→Elliptizität). Da die Chiralität der Moleküle Ursache für diese drei Erscheinungen ist, lassen sich mit ihrer Hilfe die chiroptischen Eigenschaften der durchstrahlten Substanz untersuchen.

Circulardichroismus ist immer mit dem Auftreten einer anomalen optischen Rotationsdispersion verknüpft; samt Elliptizität bezeichnet man alle drei Phänomene gemeinsam als Cotton-Effekt. Der CD wird durch die Differenz der molaren dekadischen Absorptionskoeffizienten für links (ε_l) und rechts (ε_r) circular polarisiertes Licht beschrieben. Das quantitative Maß ist die Fläche unterhalb

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r \neq 0$$

der CD-Kurve; durch Multiplikation mit einem konstanten Faktor resultiert die ‚Rotationsstärke', die sich aus den elektrischen und magnetischen Übergangsmomenten $\vec{\mu}$ und $\vec{m}$ auch theoretisch berechnen läßt.

$$R = \frac{3\,h\,c\,10^3\,\ln 10}{32\,\pi^3\,N_L} \cdot \int \frac{\Delta\varepsilon}{\lambda}\,d\lambda = \mu \cdot m \cdot \cos(\vec{\mu},\vec{m})$$

Ketone gehören zu einer Verbindungsklasse, deren CD innerhalb der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande intensiv untersucht worden ist. Da der $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang des Keto-chromophors magnetisch erlaubt aber elektrisch dipolverboten ist, muß sein Auftreten im CD-Spektrum mit einem ‚Stehlen' des fehlenden elektrischen Übergangsmoments erklärt werden, wozu mehrere Theorien entwickelt worden sind.

Empirisch stellte man fest, daß sich die Rotationsstärke des $n \longrightarrow \pi^*$-Übergangs aus Einzelbeiträgen zusammensetzt, welche durch die den Keto-chromophor umgebenden Molekülteile bewirkt werden. Diese Inkremente lassen sich qualitativ anhand von Sektorregeln voraussagen. Solche Regeln werden auf der Basis der Symmetrie des Chromophors hergeleitet; dabei teilen die Symmetrieebenen (und eventuel weitere Flächen) den vom Chromophor eingenommenen Raum in Sektoren mit alternierender Vorzeichenfolge.

1.2 Entwicklung der Oktantenregel

Die Oktantenregel für Ketone[1] wurde ausgehend von der Vorstellung entwickelt, daß im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande ein Zusammenhang zwischen Vorzeichen und Größe des Cotton-Effekts und der Anordnung von Substituenten in der Umgebung der Carbonylgruppe besteht. Das Oktantendiagramm ist in Abbildung 1 dargestellt; es baut sich aus insgesamt drei senkrecht zueinander angeordneten Knotenflächen auf, deren Schnittgeraden die Koordinatenachsen sind. Die yz- und xz-Ebenen stellen die Spiegelebenen σ und σ' des Chromophors dar; nach dem Schellman'schen Verfahren[2, 3] sind dies die symmetriebedingten Knotenflächen, aus denen sich die für Ketone aus Symmetriegründen mindestens gültige Quadrantenregel ergibt. Daraus resultiert durch Berücksichtigung der xy-Ebene die Oktantenregel (vergl. Abb. 1). Diese dritte Ebene bildet die orbitalbedingte

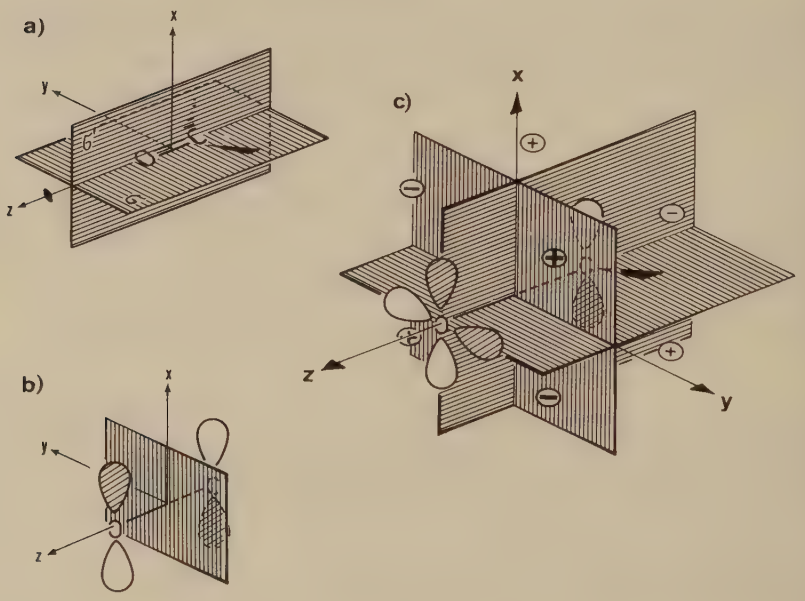


Abb. 1: Knotenflächen und Aufbau des Oktantendiagramms. a) Symmetriebedingte (⧫ kennzeichnet die C_2-Achse) und b) orbitalbedingte Knotenflächen, wobei die yz-Ebene mit der Spiegelebene σ zusammenfällt. Die orbitalbedingte Knotenfläche des n-Orbitals entspricht der symmetriebedingten xz-Ebene. c) Oktantendiagramm aus zwei symmetrie- und einer orbitalbedingten Knotenfläche. In c) ist das Koordinatensystem als Linkssystem aus der Originalliteratur (Zitat 1a) übernommen worden; alle anderen in der vorliegenden Arbeit benutzten Koordinatensysteme sind - wie üblich - Rechtssysteme.

Knotenfläche, die aus der Verteilung der Phasenvorzeichen für das π^*-Orbital folgt. Im Ursprung des aus den drei Knotenflächen gebildeten Koordinatensystems liegt der Carbonylchromophor, so daß sich der umgebende Raum in acht Bereiche gliedern läßt. Das Vorzeichen des CD hängt nun davon ab, in welchen Sektor der überwiegende Teil des Moleküls hineinragt: Atome in den hinteren Oktanten rechts unten und links oben liefern einen positiven Beitrag; Atome in den beiden verbleibenden hinteren Oktanten geben einen negativen Beitrag. Atome , die sich in den vorderen Sektore befinden - was nur selten vorkommt - leisten entgegengesetzte Beiträge wie die in den hinteren. Dieser empirische Befund bildet die Grundlage der Oktantenregel:

Das Vorzeichen des Beitrags, den ein Atom im Punkt $P_{(x,y,z)}$ des Koordinatensystems (gemäß Abb.1) zum Cotton-Effekt liefert , ändert sich wie das des Produkts $x \cdot y \cdot z$ seiner Koordinaten.

Eine allgemeine Formulierung, die die Zusammensetzung der Rotationsstärke R aus Inkrementen δR unter berücksichtigung der Wahl des Koordinatensystems beschreibt, läßt sich folgendermaßen angeben:

$$\delta R = N \cdot \left| f_{(x,y,z)} \right| \cdot x \cdot y \cdot z \qquad \text{wobei} \qquad N = \begin{cases} +1 & \text{Linkssystem} \\ -1 & \text{Rechtssystem} \end{cases}$$

Die Oktantenregel gilt für solche Ketone, deren erste und zweite Sphäre achiral ist[4]; ein CD kann dabei nur durch die die dritte Sphäre bildenden Liganden - etwa jene eines substituierten Cyclohexanons - oder durch höhere Sphären verursacht werden.
Der CD des Keto-chromophors läßt sich in vielen Fällen durch die einfachere Quadrantenregel ausreichend beschreiben; eine Ausnahme bilden beispielsweise β-axial substituierte Adamantanone, bei denen die Liganden in vordere Oktanten hineinragen[5].

Substituiert man im Adamantanon die Brückenkopfatome eins und fünf, so liegen die eingeführten Gruppen in Knotenflächen, die je zwei Sektoren entgegengesetzten Vorzeichens voneinander abgrenzen (vergl. Abb. 3). In solchen Fällen folgt aus der Sektorregel, daß diese Substituenten

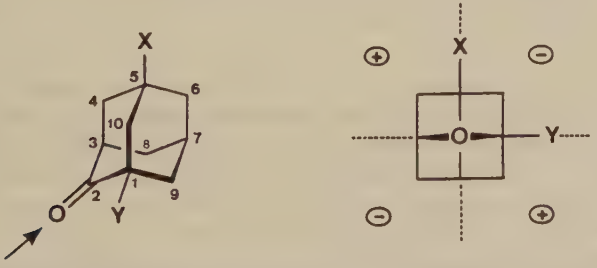


Abb. 3: Oktantendiagramm 1,5-disubstituierter Adamantan-2-one. Die angegebene Vorzeichenverteilung bezieht sich auf die vier hinteren Sektoren (Quadrantenregel).

keinen Beitrag zum Cotton-Effekt liefern sollten. Für qualitative Zwecke[6] ist diese Annahme richtig. Genauere Untersuchungen[7] zeigten, daß die äquatoriale α-Methylgruppe eines optisch aktiven Cyclohexanons einen wenn auch nur geringen Beitrag zum CD liefert:
Der Winkel zwischen der Carbonylebene und der die äquatoriale Methylgruppe tragenden Bindung beträgt $4^{o}3'$; demzufolge liegt dieser α-Substituent bei Cyclohexanonen nicht exakt in der horizontalen Symmetrieebene des Carbonylchromophors. Der daraus resultierende Beitrag zum Cotton-Effekt zeigt an, daß die untersuchten Sechsringketone in einer von der Sesselform geringfügig abweichenden Konformation vorliegen.

Im Gegensatz dazu steht das Adamantanonsystem, in dessen starrem Gerüst die Sesselkonformation nahezu exakt verwirklicht ist. Deshalb können in diesem Fall die bei den Cyclohexanonen durch eine konformative Verzerrung verursachten Effekte nicht auftreten.

Das einzige Literaturbeispiel zur Bestimmung der Oktantenbeiträge von ‚knotenflächen-substituierten' Adamantanonen stammt von Djerassi und Mitarbeitern[8], die den Cotton-Effekt von Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure und deren Estern untersuchten. Sie beobachteten einen durch die Carboxyl-substituenten verursachten CD. Da sich dieser als äußerst gering erwies, folgerte man eine Übereinstimmung mit der qualitativen Annahme der Oktantenregel, daß für die untersuchten Verbindungen kein Beitrag zum CD auftreten sollte.
Von besonderem Interesse ist Djerassi's Beobachtung, daß der in drei organischen Lösungsmitteln gemessene negative Cotton-Effekt sein Vorzeichen wechselt, wenn der CD in einer 2 %igen Natriumhydroxid-lösung registriert wird. Wahrscheinlich ist dies einer durch elektrostatische Abstoßung eingeschränkten Rotation der Carboxylgruppen an C-1 und C-5 zuzuschreiben. Dabei könnte ein Rotameres bevorzugt werden, bei dem der α- und γ-Substituent zum überwiegenden Teil in den Sektor des Oktantendiagramms hineinragt, der einen positiven Beitrag liefert.
Dieser wenn auch nur geringe CD sollte also daraus resultieren, daß die α- und γ-Position des untersuchten Adamantanons von den nicht rotationssymmetrischen Carboxyl-Substituenten besetzt sind. Um eine eventuell durch behinderte Drehbarkeit zustandekommende Beeinflussung des Cotton-Effekts auszuschließen, muß die Untersuchung von Djerassi et. al.[8] mit solchen Verbindungen verifiziert werden, deren Substituenten die Eigenschaft der *Rotationssymmetrie* besitzen. Unter diesem Aspekt läßt sich exakt ausloten, in wieweit die Voraussage eines verschwindenden CD entsprechend der Oktantenregel bestätigt wird.

Zur Überprüfung der für Ketone aufgestellten Sektorregel werden in der vorliegenden Arbeit 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantan-derivate synthetisiert und chiroptisch vermessen, die in 1- und 5-Position rotationssymmetrische Gruppen tragen. Neben der für die in Knotenflächen liegenden Liganden geforderten Rotationssymmetrie zeichnen sich diese Verbindungen durch ein starres Gerüst aus, das keine konformativen Ringveränderungen zuläßt und die zur Messung des CD notwendige fixierte Geometrie erbringt. Im Unterschied zu früher synthetisierten Substanzen[9] und den von Djerassi vermessenen, enthalten die Vertreter der hier vorliegenden Verbindungen nicht

nur eine, sondern zwei Carbonylgruppen, für die jeweils identische Oktantenprojektionen resultieren, wenn X=Y (vergl. auch Kap. 3.4). Die Chiralität der Moleküle wird bei den 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantanen durch die Verteilung der symmetrischen Substituenten X und Y auf die Brückenkopfplätze des achiralen Gerüsts hervorgerufen. Dies gilt auch dann noch, wenn die Liganden X und Y identisch sind.

Da die Bedingungen der Rotationssymmetrie für die Drehung der Substituenten um die Bindung zum Adamantan-Gerüst gefordert wird, kommen zur Untersuchung des CD folgende Gruppen in Betracht:
Als einatomige Liganden eignen sich Halogene (X=Y=Hal). Die linear gebaute Nitril-funktion erfüllt bei der Substituition entsprechend Abbildung 4 ebenfalls die obigen Erfordernisse. Entspre-

Abb. 4: Knotenflächensubstituierte Mono- und Diketo-adamantane. X und Y stellen rotationssymmetrische Liganden dar. In den folgenden Kapiteln kennzeichnet I MONO-keto- und II DI-keto-verbindungen.

chendes gilt für die Methylgruppe als mehratomiger Ligand, deren Rotation so schnell erfolgt, daß jedes H-Atom eine identische Aufenthaltsdauer in jedem Sektor aufweist; schreibt man der Methylgruppe Kugelgestalt zu, liegt ein den Halogenverbindungen analoger Fall vor.
Durch eine Beschränkung auf diese drei Ligandentypen ist die Bedingung erfüllt, daß rotationssymmetrisch substituierte Verbindungen vorliegen. Die Knotenflächen der Sektorregel teilen die Liganden formal in zwei Hälften, deren CD-Beiträge sich gegenseitig kompensieren. Nach den bisherigen Erfahrungen gemäß der Oktantenregel sollte für derartige Modellsubstanzen *kein* Cotton-Effekt meßbar sein.

Mit den oben beschriebenen Verbindungen kann man - da auch konformative Einflüsse soweit wie möglich eliminiert sind - verläßliche CD-Untersuchungen durchführen, die es gestatten Sektorregeln auszutesten; die Ergebnisse lassen aufgrund der Anwesenheit rotationssymmetrischer Substituenten in den Verbindungen vom Typ I und II Aussagen zu, ob die empirisch aufgestellte Oktantenregel für Ketone durch zusätzliche Annahmen oder Modifizierungen zu erweitern ist oder nicht.

Eine aus der geometrischen Anwendung der Gruppentheorie auf dieses Problem hergeleitete Lösung ist von Ruch[10-12] erstellt worden. Durch die in der vorliegenden Arbeit experimentell untersuchten Ketone läßt sich die Ruch'sche Theorie der Chiralitätsfunktionen bestätigen und eine Konkretisierung ihrer Ergebnisse erreichen.

2. Synthese von optisch aktiven, rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantanen.

Syntheseplanung

Bereits in der Diplomarbeit[9] ist eine Synthese von 1,5-disubstituierten 2-Keto-adamantanen als Racemat entwickelt worden (I: X=OH, BR und Y=COOR). Eine Erweiterung dieses Weges ermöglicht zwar die Herstellung von rotationssymmetrisch substituierten Adamantan-2-on-derivaten, allerdings hätten dann teilweise unbefriedigende Ausbeuten, aufwendige experimentelle Reaktionsdurchführung sowie zusätzliche Syntheseschritte einen raschen und bequemen Zugang nicht gestattet. Außerdem sind über den früher ausgearbeiteten Weg keine Diketo-verbindungen II zugänglich und damit ist kein direkter Vergleich der CD-Daten von I und II (X=Y=CN, CH_3, Hal) möglich.

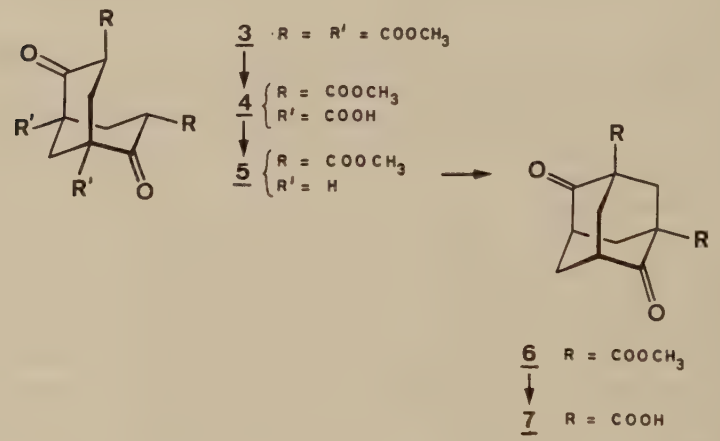
Als ideale Verbindung, die die Darstellung identisch rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierter Mono- und Di-keto-adamantane zuläßt, ist II (X=Y=COOR) anzusehen. Für diese Stammverbindung (R=H oder CH_3) führt die Reduktion einer Carbonylgruppe zu Monoketo-adamantanen I mit gleichen Liganden; dabei ist es aus Symmetriegründen egal, welche der beiden Carbonylgruppen in II reduziert wird.
Eine Herstellungsmethode ist für beide Verbindungstypen I und II (X=Y=COOR) schon seit längerem publiziert (vergl. Kap. 2.4.2 und 2.1): sie kann aber nicht ohne weiteres als Grundlage einer Synthese entsprechender rotationssymmetrisch substituierter Verbindungen (X=Y=CN, CH_3, Hal) übernommen werden; unvorteilhafte und unbefriedigend verlaufende Reaktionsschritte, die später im einzelnen noch behandelt werden, führten in der vorliegenden Arbeit zu Versuchen, mögliche Alternativwege zur bekannten Darstellung von II auszuloten. Dabei wurde verstärkt darauf geachtet die Synthese bezüglich der zu erzielenden Ausbeute und einer einfachen experimentellen Durchführung - besoders bei Verwendung größerer Substanzmengen - optimal zu gestallten.

Im Anschluß an diese Alternativsyntheseversuche (Kap. 2.1) wird im Abschnitt 2.3 die Synthese rotationssymmetrisch substituierter 2,6-Diketo-adamantane II (X=Y=CN, CH_3, Hal) behandelt. Es folgt unter Punkt 2.4 die Beschreibung zur Darstellung der 2-Keto-verbindung I (X=Y=CH_3).
Die Racematspaltung von II (X=Y=COOH) ist im Kapitel 2.2 beschrieben, wo auch die Bestimmung der optischen Reinheit sowie die Herleitung der absoluten Konfiguration geschildert wird.

2.1 Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure als Racemat

Zentrale Bedeutung in der geplanten Synthese besitzt die Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 (vergl. Schema 5). Diese Verbindung bietet einen guten Ansatzpunkt sowohl zur Darstellung von rotationssymmetrisch substituierten Mono- und Di-keto-adamanten, als auch zur Spaltung in die Enantiomeren.

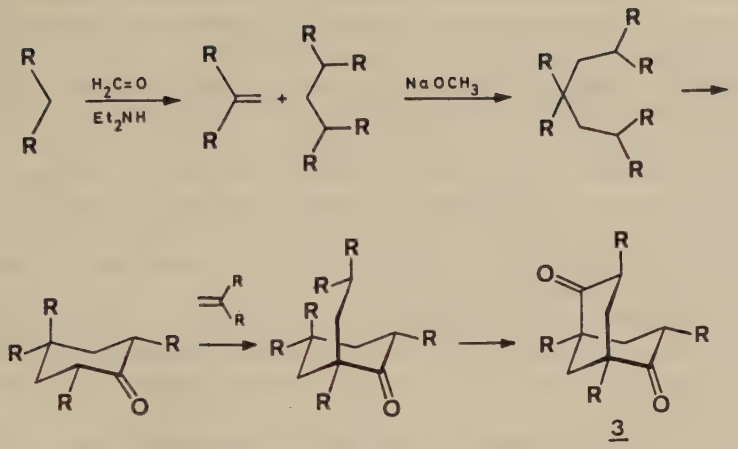
Ausgangspunkt für die Darstellung der schon lange bekannten Diketo-dicarbonsäure 7 ist die von Meerwein[13] zu Anfang dieses Jahrhunderts entwickelte Herstellung des nach ihm benannten Esters, dem Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,3,5,7-tetracarbonsäure-tetramethylester 3. Durch eine



Schema 5: Synthese von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 nach Prelog (Lit. 20).

Kondensation von Dimethylmalonat und Formaldehyd ist Meerweinester 3 auf einfache Weise zugänglich. Der Mechanismus ist genau untersucht[14] und läßt sich durch eine alternierende Folge von Michael-Additionen und Dieckmann-Kondensationen wiedergeben (vergl. Schema 6).

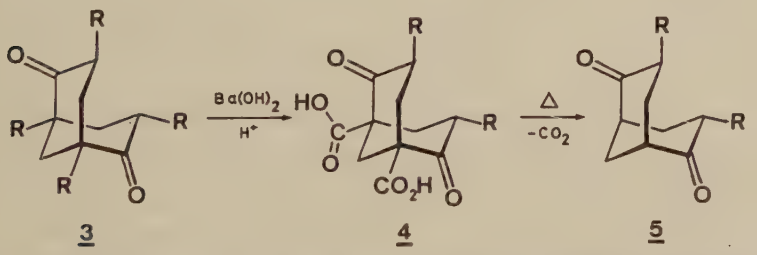
Die Literatur beschreibt verschiedene Modifikationen[15] zur optimalen Darstellung von Meerweinester 3. Das in der vorliegenden Arbeit zur Anwendung kommende Verfahren[16] hat nicht nur den Vorzug bessere oder zumindest den anderen Methoden entsprechende Ausbeuten zu liefern, sondern vor allem unter Zeitersparnis abzulaufen. So wird die Kondensation von Malonester und Formaldehyd nicht wie bisher üblich bei unterschiedlich lange aufrecht zu erhaltenden Tempera-



Schema 6: Zwischenstufen bei der Bildung von Meerweinester 3; es bedeutet R = $COOCH_3$.

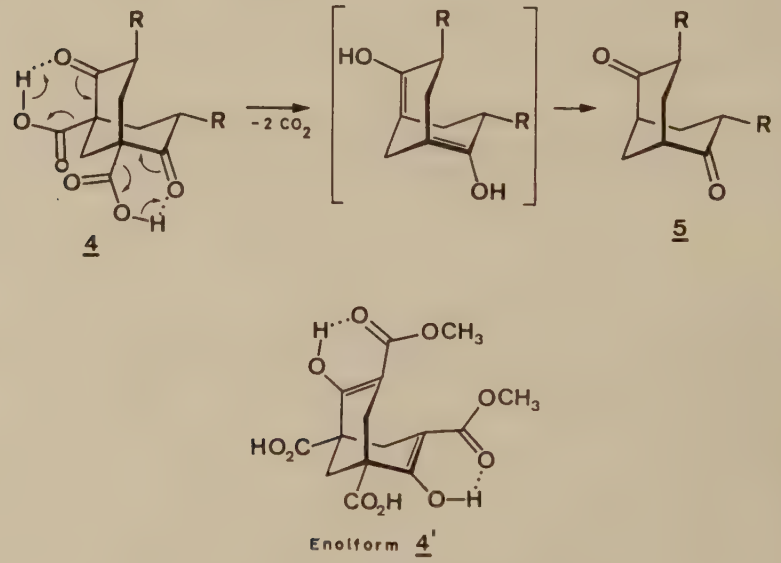
turen[13,15a,15c] oder durch azeotrope Wasserabscheidung[15b] erreicht, vielmehr läßt man die exotherme Reaktion - im Rahmen der unter Laboratoriumsbedingungen noch sicheren Grenzen - möglichst heftig verlaufen.

Ausgehend von Meerweinester 3 erfolgt die Darstellung der Diketo-disäure 7 (und anderer daraus zugänglicher Verbindungen[17]) bis heute[18,19] ausnahmslos nach der von Prelog[20] entwickelten Reaktionsfolge (vergl. Schema 7). Man sollte daher annehmen, daß die einzelnen Schritte 3 → → 7



Schema 7: Herkömmliche Darstellung von Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 5.

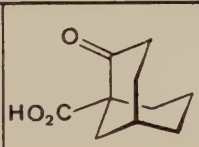
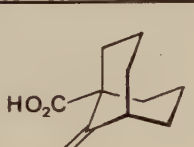
experimentell leicht durchführbar sind und bezüglich der erreichbaren Ausbeuten sowie der chemischen Reinheit in befriedigender Weise verlaufen. Dies ist zutreffend für die Herstellung der Dicarbomethoxy-dicarbonsäure 4. Deren Decarboxylierung erfolgt jedoch nach einem Verfahren[20], daß sich nach Verwendung einer größeren Substanzmenge als zeitraubend, experimentell aufwendig und im Ergebnis unbefriedigend erweist: Wird die rohe Säure 4 - wie angegeben - in drei bis vier Gramm Portionen auf 246 ° C erhitzt, zerfließt das farblose, pulvrige Material unter Sublimation zu einem bräunlichen Öl (Schmelzpunkt der Säure: 211° C). Ein über den Endpunkt der CO_2-Entwicklung hinaus andauerndes oder nur kurzzeitiges Erhitzen sowie das Arbeiten bei geänderten Temperaturen führt zu einer zähflüssigen Schmelze, aus der nach Zugabe von Methanol eine wesentlich geringere Menge an gewünschtem Decarboxylierungsprodukt 5 kristallisiert. Desweiteren entsteht in geringem Umfang durch zusätzliche Abspaltung der in 4 vorhandenen Estergruppen Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15, das zur Bildung harziger Nebenprodukte beiträgt. Setzt man größere Portionen zur Decarboxylierung an, ist ein gleichmäßiger Wärmekontakt im Reaktionsgefäß nicht gewährleistet; Kristalle in Nähe der Kolbenwandung schmelzen zuerst, verkleben mit der restlichen Substanz, die sich selbst unter Rühren nur mit einer zeitlichen Verzögerung verflüssigen kann, während das bereits geschmolzene Material längst decarboxyliert ist und zu verharzen beginnt. Der deshalb zu schließende Kompromiß - längeres oder nur kurzzeitiges Erhitzen - führt zu einer wesentlich verminderten Ausbeute.



Schema 8: Decarboxylierungsmechanismus für eine β-Ketosäure; es bedeutet R = $COOCH_3$.

Die zur CO_2-Abspaltung erforderlichen, drastischen Bedingungen sind nicht sofort einsichtig. Man sollte annehmen, daß der üblicherweise formulierte sechsgliedriege, cyclische Übergangszustand im Falle der β-Ketosäure 4 problemlos erreicht werden und die nach CO_2-Abspaltung gebildete Enolform sofort zur Ketoform tautomerisieren kann (vergl. Schema 8). Dieser Mechanismus gilt für die Verbindung 4 jedoch nicht ohne Einschränkung. Da 4 nicht nur eine β-Ketosäure, sondern gleichzeitig auch ein β-Ketoester ist (4; R = $COOCH_3$), besteht die Möglichkeit unter Bildung der Enolform 4' eine sehr stabile Wasserstoffbrücke vom Chelattyp aufbauen zu können. Im NMR-Spektrum zeigt sich diese Tendenz bereits bei Verwendung von Deuterochloroform als Lösungsmittel, wenn man Substanzen wie Meerweinester 3 oder Bicyclo[3.3.1] nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5 untersucht; die gleichen Verhältnisse sollten auch für 4 gelten, das wegen schlechter Löslichkeit nicht NMR-spektroskopisch vermessen werden kann. Das Keto-Enol-Gleichgewicht sollte in 4 also deutlich zu gunsten der Enolform 4' verschoben sein; dadurch stehen die Carbonylgruppen aus 4 nicht in vollständigem Maße für die Unterstützung der Decarboxylierung nach obigem Schema zur Verfügung, so daß die CO_2-Abspaltung erschwert ist.

Ein weiterer Aspekt, der zur Erklärung der drastischen Decarboxylierungsbedingungen beitragen kann, ergibt sich aus der Konformationsanalyse einiger bicyclischer β-Ketoester. Zur Decarboxylierung müssen die in Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen intermediär eine Enolform durchlaufen, die jeweils eine Verletzung der Bredt'schen Regeln[21] darstellt. Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit hängt bei diesen β-Ketoestern vom Torsionswinkel zwischen der Carbonyl- und Carboxyl-

	4	 8	 9
Decarboxylierungstemperatur	246°C	145°C	250°C[a]
Torsionswinkel entlang OC – CR	–	53°C	0°C

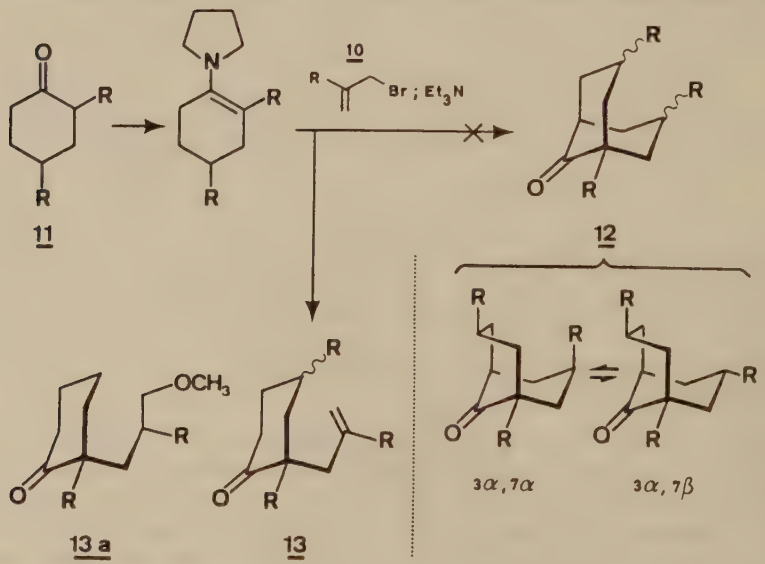
Tab. 9: Decarboxylierung von β-Ketoestern, R bedeutet COOH.
a: keine CO_2-Abspaltung beobachtbar.

gruppe ab[22]; bei kleinen Werten (0 - 20°) wird eine Stabilisierung des beim CO_2-Verlust gebildeten Carbanions durch Überlappung mit den π-Elektronen der Carbonylgruppe verhindert. Folglich erfordert die Decarboxylierung drastische Bedingungen, oder sie läuft erst gar nicht ab, wie im Falle von 9. Aufgrund der Besonderheit, daß 4 keine ‚echte' β-Ketosäure darstellt, ist es allerdings nicht erlaubt aus der hohen Decarboxylierungstemperatur für 4 auf einen sehr kleinen Wert des Torsionswinkels entlang der CO–C_α-Bindung zu schließen.

Ist die Darstellung des Diketo-diesters 5 über die Decarboxylierung von 4 mit einer größeren Substanzmenge geplant, erweist sich das angegebene Verfahren nach Schema 8 als nicht durchführbar. Neben der unbefriedigend ablaufenden Decarboxylierung 4 → 5 führte die im weiteren Verlauf der Synthese von Meerwein und Prelog beschriebene 25 %ige Rohausbeute beim Ringschluß 5 → 6 (vergl. Schema 5) dazu, einen neuen Weg zu Adamantan-2,6-dionen vom Typ 6 auszutesten.

2.1.1 Alternative Syntheseversuche zur Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6

Diese Untersuchungen erfolgten in Anlehnung an eine Arbeit von Peters und Mitarbeitern[23] sowie ähnlicher Synthesen von Stetter[24], die substituierte Cyclohexanon-enamine mit Brom-methylacrylsäurerestern 10 zu Bicyclo[3.3.1]nonanon-derivaten umsetzten. Der Mechanismus geht zurück auf Lawton[25] und läßt sich als eine unter C-Alkylierung und H^+-Wanderung erfolgende Michael-Kondensation bezeichnen.
Setzt man ein geeignet substituiertes cyclisches Keton wie Cyclohexanon-2,4-dicarbonsäure-dimethylester 11 ein[26], bildet daraus das Enamin und kondensiert dieses mit Brom-methylacrylsäure-methylester[27], sollte sich nach Hydrolyse das bicyclische Produkt 12 bilden (vergl. Schema 10). Dieses



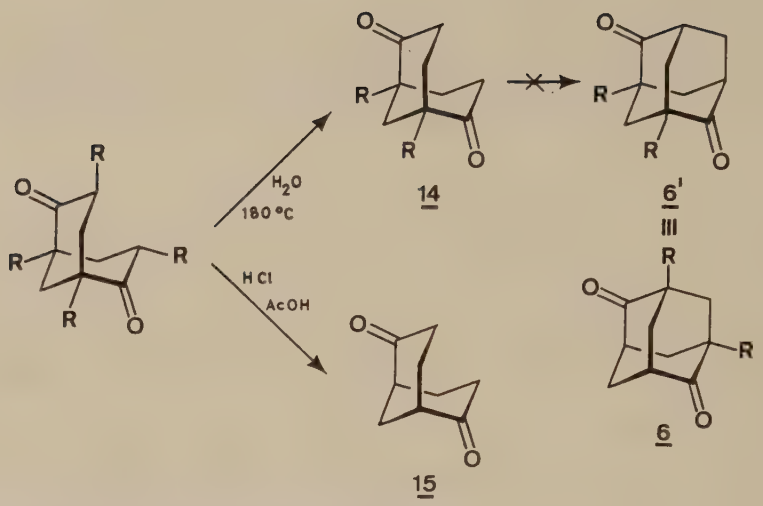
Schema 10: α,α'-Annelierungsversuche

wird als Epimerengemisch vorliegen, woraus das 3α,7α-Isomere im Sinne einer Esterkondensation zur Adamantan-verbindung 6 abreagieren sollte. Mit dieser Reaktionsfolge, deren Ausgangssubstanzen 10 und 11 einfach und in guter Ausbeute darstellbar sind[26, 27], wäre eine Zweischrittsynthese zum Adamantandionsystem und damit eine wertvolle Alternative zu dem Prelog'schen Syntheseweg (vergl. Schema 5) möglich. Es schien daher lohnenswert diesen neuen Weg zu erforschen.

Die Übertragung der von Peters[23] angewendeten Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung von 10 und 11 ergibt, daß der Mechanismus nur bis zur ersten Stufe befolgt wird und keine Kondensation abläuft. Das daher isolierbare Alkylierungsprodukt 13 ist - wie sich bei weiteren Versuchen herausstellte - einfacher darstellbar, wenn man auf die anfängliche Enaminbildung verzichtet, und die Alkylierung des β-Ketoesters 11 mit Kalium-t-Butylat in t.-Butanol durchführt. Setzt man das rein isolierte Alkylierungsprodukt 13 zur Michael-Kondensation ein, bildet sich in geringem Umfang (ca. 10 %) das aus der Addition von Methanol an die Doppelbindung resultierende Nebenprodukt 13a.
Unter den verschiedensten Bedingungen läßt sich 13 weder zum bicyclischen noch zum adamantanoiden System kondensieren. Die Verwendung überschüssiger Base, die eine rasche Esterkondensation des bei der reversiblen Michael-Addition entstehenden Produktes ermöglichen soll, führte ebenfalls nicht zur ringgeschlossenen Verbindung. Dafür mag es folgende Gründe geben:
Eine erfolgreiche Michael-Kondensation erfordert eine axiale Anordnung der angeknüpften Seitenkette, was möglicherweise nicht gegeben ist. Desweiteren ist eine Beeinflussung durch die zahlreichen polaren Gruppen im Molekül denkbar, deren desaktivierende Wirkung die Reaktivität herabsetzen und so die Bildung des bicyclischen Gerüsts verhindern. Möglicherweise könnte eine Reduktion der Estergruppen Verhältnisse schaffen, die denen von Peters eher entsprechen. Es könnte auch hilfreich sein, in Analogie zu einer Arbeit von Stetter[28], die α-Position mit Substituenten zu besetzen, die eine Enolisierung erleichtern; allerdings entstehen dann unerwünschte, trisubstituierte Produkte.

Die Erfolglosigkeit der Versuche, einen neuen Zugang für 6 zu finden, führten wieder zurück auf die Verwendung von Meerweinester 3. Dieser soll als Ausgangssubstanz für Tests dienen, die eine abgewandelte Darstellung von 7 als Ziel haben, so daß die Decarboxylierung 4 → 5 umgagen werden kann: Nach bekannter Vorschrift[13] lassen sich aus Meerweinester neben 4 noch zwei weitere Verbindungen synthetisieren, die interessant erscheinen, um als Vorstufen in der Darstellung von 6 dienen zu können. Dabei handelt es sich um Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 14 und Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 (vergl. Schema 11).

Der β-Ketoester 14 entsteht mit einer quantitativen Ausbeute durch Decarboxylierung von Meerweinester 3 in Wasser bei 180°C. Gelingt es nun die Verbindung 14 durch Alkylierung einer Cyclisierung zu unterwerfen, resultiert das Adamantandion-system 6', das durch eine C_2-Operation mit 6 zur Deckung zu bringen ist (6' und 6 sind also identisch). Damit wäre eine Möglichkeit gegeben die im letzten Kapitel beschriebene unpraktische Decarboxylierung 4 → 5 zu umgehen.



Schema 11: Weitere aus Meerweinester zugängliche Verbindungen. R bedeutet $COOCH_3$

Die Überführung von 14 in das Enolat ist mit starken Basen wie Natriumhydrid und Natriumamid möglich; die anschließende Alkylierung mit Methylenbromid oder -iodid erbrachte jedoch auch unter hoher Verdünnung nicht den erhofften Ringschluß. Für eine erfolgreiche Cyclisierung ist jeweils ein exo-Angriff des Alkylierungsmittels erforderlich, anderenfalls entstehen Polymerisationsprodukte. Die Verwendung von zusätzlichen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), die auf die Enolatbildung Einfluß nehmen können, oder anderen Basen, führten leider auch nicht zur Ringschlußverbindung 6.

Das aus Meerweinester 3 durch Decarboxylierung in einem Salzsäure-Eisessig-Gemisch leicht zugängliche Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 bietet verschiedene Möglichkeiten um Alternativwege zur beschriebenen Synthese von 6 auszutesten*. Im folgenden werden die wichtigsten Versuche kurz beschrieben.

1) Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 läßt sich in sehr guten Ausbeuten sowohl in das Dibromid 16 als auch in das Tetrabromid 17 überführen (vergl. Abb. 12) [29, 30]. 16 sollte sich in die zinkorga-

*Die zur Reinigung von 15 notwendige Feststoffdestillation verläuft unter Verwendung eines Luftkühlers und Zuhilfenahme eines Bunsenbrenners ohne Schwierigkeiten.

nische Verbindung und dann mit Chlorameisensäure zum β-Ketoester 5 umsetzen lassen[31]. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des dabei isolierten Reaktionsgemisches zeigte jedoch auch bei verlängerten Reaktionszeiten nur unumgesetztes Ausgangsmaterial.

2) Ebenso mißlang es, das α-Bromketon 16 einem Halogen-Cyanid-Austausch im Sinne einer Finkel'štejn Reaktion mit Kaliumcyanid in aprotischen Lösungsmitteln (wie Glyme oder DMF) zu unterwerfen. Man hätte danach versuchen können das resultierende α-Ketonitril unter Ringschluß zu alkylieren. Eine sich anschließende Verseifung der Nitrilgruppen hätte dann die Diketodicarbonsäure 7 gelierfert.

3) Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 reagiert mit Oxalsäureester unter Bildung des entsprechenden Glyoxylsäureesters 18. Es entsteht überwiegend das Disubstitutionsprodukt. Eine Decarboxylierung mit Eisenpulver ergäbe einen alternativen Zugang für den β-Ketoester 5, was wegen der unbefriedigenden Ausbeute, mit der 18 entsteht, jedoch nicht verifiziert wurde.

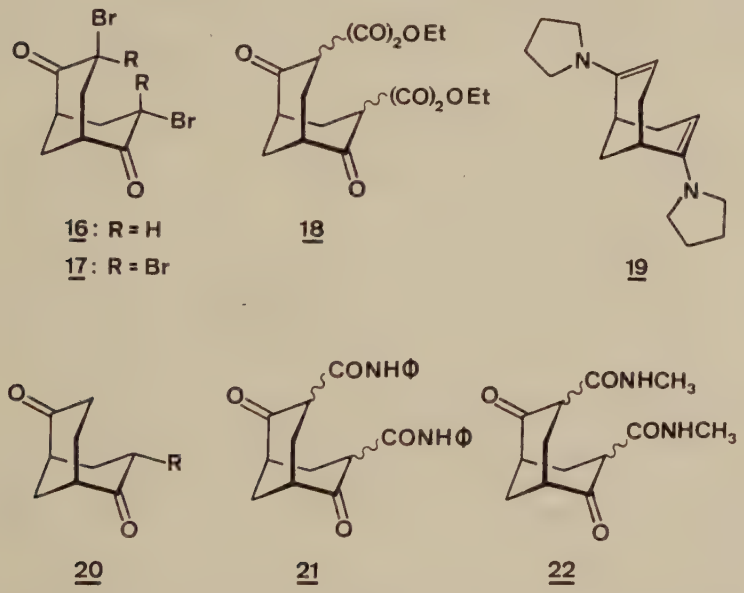


Abb. 12: Verbindungen auf einem möglichen Weg zur Verbesserung der Synthese von Adamantan-2,6-dionderivaten.

4) Das Diketon 15 ist geeignet, um mit Hilfe der Enamin-Chemie eine Synthesemöglichkeit für Verbindungen zu finden, aus denen Adamantanderivate herstellbar sind. Das Bicyclo[3.3.1]2,6-dion-bisenamin 19 ist leicht zugänglich[32] und sollte nach der Methode von Hünig[33] und Stork[34] umgesetzt werden, bei der Enamine mit Kohlensäureesterchloriden zu β-Ketoestern reagieren. Bei den Versuch das Enamin 19 mit Chlorameisensäuremethylester zur Reaktion zu bringen, ließ sich nach der Hydrolyse ein 1 : 1,2 Gemisch aus mono- und diacylierten Produkten 20 und 5 isolieren. Als Problem erwieß sich bei dieser Reaktion das Abfangen der im Laufe der Umsetzung gebildeten Säure, wozu in der Literatur verschiedene Amine beschrieben werden, die man der Reaktionsmischung zusetzen soll. Weder Triethylamin, das mit dem Acylchlorid ein zum Abfangen der Säure zu reaktionsträges Quartärsalz[35] bildet, noch sperrigere Basen, wie Ethyldiisopropylamin[36] oder N,N-Diethylanilin erfüllen die Anforderungen.
Genauso erfolglos blieben Versuche, dem Reaktionsgemisch Natriumhydrid oder -amid oder gar Molekularsieb[37] zum Abfangen der Salzsäure zuzusetzen. In allen Fällen ließ sich keine einheitliche Reaktion erreichen; als Ergebnis resultierte immer die Bildung eines Gemisches aus 5 und 20. Dieser Befund ist erklärbar, wenn man von einer in zwei Stufen ablaufenden Acylierung ausgeht, wobei zunächst eine und dann die andere Estergruppe angeknüpft wird; dem zweiten Angriff konkurriert dann der in Abbildung 13 angedeutete mechanistische Verlauf, so daß die jeweils eintretende Bildung von 20 neben 5 verständlich wird. Es hat deshalb auch keinen Ein-

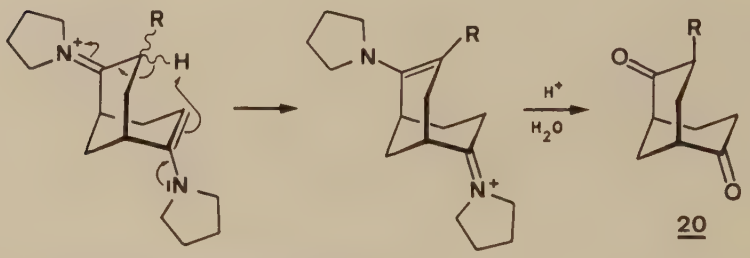


Abb. 13: Zur Bildung des Monosubstitutionsprodukts 20.

fluß, wenn man statt des Pyrolidin- das Morpholinenamin und statt Chlorameisenmethylester den entsprechenden Ethylester einsetzt. Das Morpholinenamin erwies sich außerdem als nicht darstellbar.
Verwendet man anstelle des Chlorameisensäureesters Diethylcarbonat[38] zur Acylierung des Enamins 19, ist die Schwierigkeit, die Säure abfangen zu müssen, zwar umgangen, allerdings entstand mit Pyrokohlensäureester kein gewünschtes Substitutionsprodukt.

5) Ein ähnliches Ergebnis wie unter 4) beschrieben ergab sich bei Anwendung einer Vorschrift von Deslongchamps et. al.[39]; dieser Arbeitskreis stellte fest, daß eine Mono-acylierung von Cyclohexanon mit Kohlensäureester nur dann erfolgt, wenn als Kondensationsmittel neben Natriumhydrid noch eine Spur Kaliumhydrid anwesend ist; anderenfalls ist keine Reaktion beobachtbar. Die Übertragung dieser Bedingungen auf die Acylierung von Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 mit Kohlensäureester führte zu einem 10 : 1 Gemisch aus den Mono- und Disubstitutionsprodukten 20 und 5.

6) Ein erfolgreicherer Ansatz ergab sich ausgehend von folgenden Überlegungen:

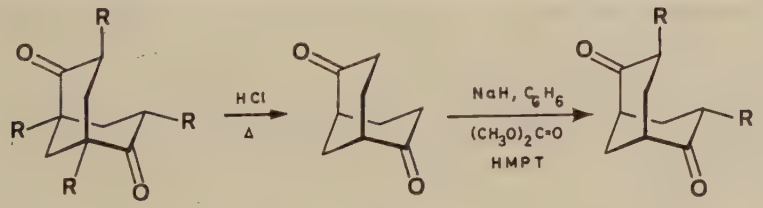
Die im Enamin erhöhte Nucleophilie des β-C-Atoms erlaubt die Reaktion mit Elektrophilen, wobei mit Isocyanaten β-Ketoester entstehen sollten[40, 41]. Dieses ließ sich bei der Umsetzung von 19 mit Phenyl- und Methylisocyanat auch beobachten; es entstehen die Amide 21 und 22, die sich als Vorstufen in der Adamantansynthese anbieten; allerdings zeigten beide Verbindungen bei Alkylierungsversuchen mit Methylenbromid und -iodid nicht die erhoffte Bildung des ringgeschlossenen Produkts.

Bei β-Ketoamiden kann mit Basen eine negative Ladung sowohl in α-Stellung zur Carbonylgruppe als auch am Stickstoff gebildet werden, so daß eine Konkurrenz von C- und N-Alkylierung gegeben ist. Die zum Aufbau des Adamantangerüsts aus 21 oder 22 erforderliche C-Alkylierung war selbst bei Verwendung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak[42] nicht zu beobachten. Alle Versuche eines Ringschlusses mißlangen.

2.1.2 Modifizierte Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7

2.1.2.1 Ein neuer Weg zu der Vorstufe Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5.

Ein endlich erfolgreicher Weg resultierte aus einer in der vorliegenden Arbeit erstmals auf Bicyclo-3.3.1]nonan-2,6-dion 15 angewendete und optimierte Methode zur Darstellung des Diketo-diesters 5. Es handelt sich dabei um die Überführung eines Ketons in einen β-Ketoester durch Alkylierung am Kohlenstoff (vergl. Schema 14). Da die beiden im Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 angreifbaren α-Positionen nicht durch zusätzliche Gruppen aktiviert sind, wird zur Erzeugung des Enolats eine starke Base, Natriumhydrid oder Natriumamid verwendet. Die anschließende Umsetzung mit Kohlensäureester in einem aprotischen Lösungsmittel (zweckmäßigerweise Benzol oder Toloul) führt allerdings nur dann zu optimalen Ausbeuten (ca. 90 %), wenn HMPT anwesend ist. Das HMPT hat wahrscheinlich eine entassoziierende Wirkung auf die sonst hochassoziierten



Schema 14 3 15 5

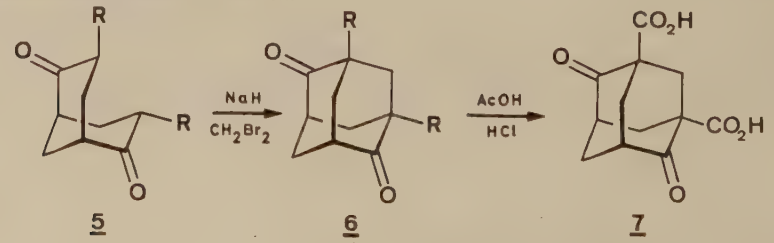
Enolate und ist daher ein gutes Lösungsmittel für das Natriumenolat von 15, so daß sich dieses quantitativ bilden und mit Dimethylcarbonat abreagieren kann. Ohne Verwendung von HMPT ist die Bildung eines Gemisches aus gewünschtem Diketo-diester 5 sowie dem nur zur Hälfte abreagierten Diketo-monoester 20 zu beobachten; die Ausbeuten liegen um etwa 50 % niedriger, und die Reaktionszeit verlängert sich ohne HMPT wesentlich. Ähnliche Befunde sind in einer Arbeit zur Herstellung aliphatischer β-Ketoester beschrieben[43].

Bei Durchführung der Acylierungsreaktion 15 → 5 erweist es sich als vorteilhaft alle Reagentien vorzulegen, um die Ausgangsverbindung 15 dann kontinuierlich und so langsam zuzugeben,daß im Reaktionsgemisch keine größeren Mengen unumgesetztes Keton vorhanden sind. Dadurch werden unerwünschte Selbstkondensationen verhindert. Die Anwesenheit von Benzol oder anderer aprotischer, inerter Lösungsmittel ist besonders bei größeren Ansätzen nützlich, um ein intensives Rühren der im Überschuß vorhandenen Komponenten zu ermöglichen. Der Reaktionsbeginn wird erleichtert, wenn man der Mischung aus Base, Dimethylcarbonat, HMPT und Lösungsmittel zunächst etwa 5 % der Gesamtmenge des Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dions 15 zusetzt und die Reaktion durch kurzzeitiges Erhitzen auf ca. 70°C startet. Nach Reaktionsbeginn (erkennbar an der mit einer Enolatbildung verbundenen Wasserstoffentwicklung und Gelbfärbung der Suspension) wird das restliche Keton ohne weitere Wärmezufuhr wie oben beschrieben zugefügt. Die Umsetzung ist ohne Schwierigkeiten im 100 g Maßstab durchführbar, wobei die Rohausbeute bei 90 % liegt.

Die neuartige Darstellung des β-Ketoesters 5 mag im ersten Moment verblüffen: Durch die Meerweinestersynthese (Schema 6) stellt man zunächst eine Verbindung mit zahlreichen Carbomethoxgruppen her, die man sämtlich zum ‚nackten' Diketon 15 abspaltet, um sie dann teilweise wieder in gezielte Positionen des Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dions unter Bildung des Diketo-diesters 5 einzufügen; die auf diese Art erzielten Resultate sprechen jedoch eindeutig für den modifizierten Weg.

2.1.2.2 Verbesserte Darstellung von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6

Für den durch Alkylierung erreichbaren Ringschluß des bicyclischen Ketoesters 5 zum Adamantansystem 6 (vergl. Schema 15) existiert eine Literaturvorschrift[20] (Natriummethylat, Methylenbromid, Ketoester 5, neun Stunden bei 120°C im Bombenrohr), die eine Ausbeute von 25 % angibt, wobei die restliche Menge zum Teil aus nicht umgesetzten Ausgangsmaterial besteht. Selbst neuere synthetische Arbeiten, die auf Substanzen vom Typ 6 oder 7 aufbauen[17, 44], geben keine anderen Methoden für die Darstellung des Grundkörpers 6 oder 7 an, obwohl es als wertvoll erachtet wird[45], einer verbesserten Cyclisierung von Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion und seinen Derivaten Interesse zu widmen.



Schema 15: Ringschluß zum Adamantangerüst; R = $COOCH_3$.

Die dem Reaktionsschritt 5 → 6 analogen Literaturbeispiele eines alkylierend verlaufenden Ringschlusses[44,46-48] führen entweder störende Substituenten ein[48,49], oder geben keine wesentlich besseren Ausbeuten[46,47] als die Cyclisierung des Diketo-diesters 5 mit Methylenbromid; Ausnahme bildet die Alkylierung von 5[44a] bzw. 3[44b] mit Ethylenbromid zum Homo-adamantansystem. Unter Verwendung von Natriumhydrid in Glyme oder Dioxan beträgt die Ausbeute nach 20stündiger Reaktionszeit und Temperaturen von 120°C etwa 45 % bzw. 63 %.

Die Übertragung dieser Bedingungen auf die Cyclisierung des Diketo-diesters 5 unter Verwendung von Methylenbromid oder auch Methyleniodid statt Ethylenbromid führte zu einer immerhin auf 40 % verbesserten Ausbeute an ringgeschlossenem Material 6. Eigentlich ist es erstaunlich, daß bisher keine besseren Ausbeuten bei der Alkylierung zu erzielen sind; die Enolisierung mit Natriumhydrid bietet keine Schwierigkeiten; der β-Ketoester 5 zeigt bereits im unpolaren Lösungsmittel Deuterochlorophorm eine NMR-Resonanz bei etwa $\delta = 12$ ppm, die das Vorliegen der Enolform andeutet. Die Schwierigkeiten müssen daher mit dem eigentlichen Alkylierungsschritt verbunden sein, wobei es für den Angriff des Methylenbromids (abgesehen von einer Alkylierung am Sauerstoff) zwei Möglichkeiten gibt: Der exo-Angriff führt zur gewünschten Ringschlußverbindung, der endo-Angriff hingegen zu Produkten, die leicht unter den Reaktionsbedingungen polymerisieren können. Möglicherweise favorisiert die sterische Hinderung durch die Estergruppen einen endo-Angriff; andererseits nehmen die beiden sechsgliederigen Ringe im Diketo-diester 5 wegen der jeweils vorhandenen enolischen Doppelbindungen keine exakten Sesselformen sondern abgeflachte Konformationen ein, die das bicyclische System dann insgesamt aufweiten; der exo-Angriff sollte deshalb gegenüber dem endo-Angriff doch nicht so sehr benachteiligt sein. Aus diesem Grunde schien der Versuch lohnenswert, durch Variation der oben beschriebenen Versuchsbedingungen eine verbesserte Ausbeute erzielen zu können.

Bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Zusatz von HMPT oder DMSO zwecks Erhöhung der Löslichkeit des Natriumenolats von 5 ergaben sich keine neuen Ergebnisse. Erst duch geänderte Temperaturen und Reaktionszeiten sowie verschiedene molare Verhältnisse von Enolat zu Alkylierungsreagenz gelang es, Ausbeuten von 50 - 60 % zu erzielen: Unter Benutzumg von Tetrahydrofuran (THF), Natriumhydrid und einem 18- bis 20-fachen Überschuß an Methylenbromid, das sich später destillativ wieder aufarbeiten und erneut einsetzen läßt, reagiert der Diketodiester 5 bei 60°C Ölbadtemperatur über Nacht zum gewünschten Cyclisierungsprodukt 6 ab; dieses wird am besten nicht wie in der Originalvorschrift[20] angegeben sublimiert (was bei geringeren Substanzmengen gut durchführbar ist), sondern durch Kristallisation gereinigt, wozu allerdings größere Mengen Essigester notwendig waren. Das isolierte Material fiel jedoch so sauber an, daß sich nach Waschen mit Essigester farblose Kristalle ergaben. Bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen machte es keinen Unterschied, ob Methylenbromid oder -iodid eingesetzt wurde.

Bei einer von mehreren Wiederholungen dieser modifizierten Alkylierung kam es bei der über Nacht andauernden Umsetzung unbeabsichtigterweise durch einen ungenügend abgeschwächten Stickstoffstroms zu einem kontinuierlichen Abblasen der flüchtigen Bestandteile THF und Methylenbromid, so daß am nächsten Morgen ein trockener, blaßgrauer Rückstand vorzufinden war. Nach üblicher Aufarbeitung resultierte eine 70 %ige Ausbeute an 6, die sich aber leider nicht als reproduzierbar erwies.

Als kleine Variante erschien noch der Versuch sinnvoll, die Teilschritte 15 → 5 → 6 zu einem Schritt zusammenzufassen; denn ohne Aufarbeitung liegt der nach Acylierung von Bicyclononandion resultierende β-Ketoester 5 noch als Natriumenolat im Reaktionsgemisch vor. Dieses sollte durch eine direkte Zugabe von Methylenbromid unter Alkylierung zum ringgeschlossenen Produkt 6 abreagieren können. Die angesetzten Versuche führten zu der erhofften Cyclisierung (und zwar dann besonders rasch, wenn auch schon die Acylierung von 15 statt in Benzol/HMPT in THF/HMPT erfolgt) allerdings ergaben sich für den zweistufigen Prozeß zur Darstellung der adamantanoiden Verbindung 6 bessere Gesamtausbeuten.

Die Verseifung des Diketo-diesters 6 geschieht nach dem beschriebenen Verfahren unter Säurekatalyse[20], wobei die Stammverbindung der Gesamtsynthese, die Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 problemlos gebildet wird.

Zusammenfassende Übersicht

Das beschriebene, modifizierte Verfahren (ausgehend von der Kondensation des Malonesters mit Formaldehyd zu Meerweinester 3, über die Acylierung von Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 und der unter Cyclisierung verlaufenden Alkylierung des Diketo-diesters 5 sowie die nachfolgende Verseifung) bietet einen raschen Zugang zu Adamantan-2,6-dion-derivaten (vergl. folgendes Übersichtsschema). Bezüglich der im Laboratoriumsmaßstab einsetzbaren Substanzmengen sind dem neu ausgearbeiteten Syntheseweg durch die bisher unbekannte Reaktionsfolge 3 → 15 → 5 und den optimierten Bedingungen für die Cyclisierung 5 → 6 keine Beschränkungen mehr auferlegt. Allenfalls erfordert die Darstellung von Meerweinester3 (wenn größere Ansätze geplant sind) ein gewisses Maß an Muskelkraft; ansonsten ist die Synthese von 6 bzw. 7 einfach durchführbar und liefert unter erheblicher Zeiteinsparung im Gegensatz zu dem bisher bekannten Weg äußerst befriedigende Ergebnisse. Die Reinigung aller Reaktionsprodukte kann durch Kristallisation erfolgen und die erreichbaren Ausbeuten sind durchweg gut, wie folgende Gegenüberstellung zeigt. Die den herkömmlichen Weg beschreibende Literatur[20] gibt teilweise nur Rohausbeuten an. Die Ausbeuten des modifizierten Syntheseweges beziehen sich auf umkristallisiertes Material.

Gegenüberstellung

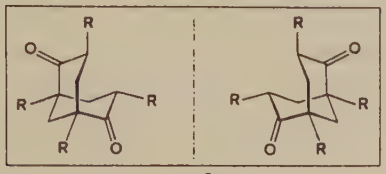
Herkömmlicher Weg:

3 —89 %→ 4 —69 %→ 5 —25 %→ 6 Gesamtausbeute bezogen auf 3: 15 %

Modifizierter Weg:

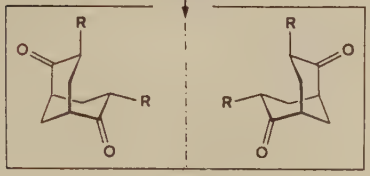
3 —73 %→ 15 —85 %→ 5 —50 %→ 6 Gesamtausbeute bezogen auf 3: 31 %

Die nächste Seite zeigt eine Zusammenfassung des mit racemischen Material durchgeführten Teils der Gesamtsynthese, und schematisch den Ablauf der Enantiomerentrennung, die im folgenden Kapitel beschrieben wird.

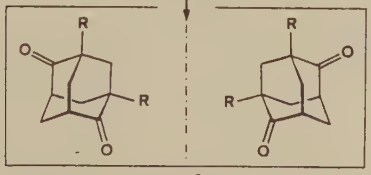


rac 3

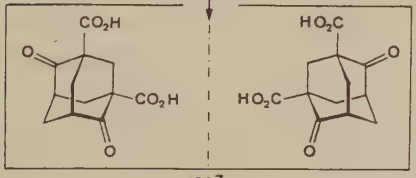
rac 15



rac 5



rac 6

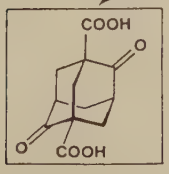


rac 7

1) DEHYDROABIETYLAMIN in 90 % aq. Aceton

2) 2 Kristallisationen aus 80 %igem Ethanol

3) Spaltung des Salzes

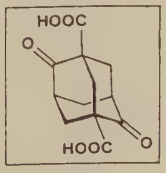


RESOLUTION

Angereicherte Säure aus der Mutterlauge der Dehydroabietylamin-Spaltung

1) CHININ in Aceton

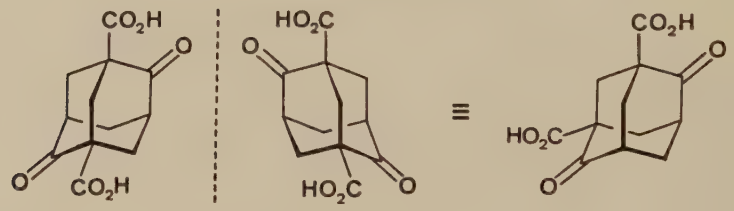
2) 3 Kristallisationen aus 70 % aq. Aceton



2.2 Spaltung der Stammverbindung in die Enantiomeren

Die Racematspaltung der Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 erfolgt durch fraktionierte Kristallisation ihrer diastereomeren Salze, die man bei der Umsetzung mit einer optisch aktiven Base erhält. Salze sind besonders gut geeignete diastereomere Zwischenstufen, da sie sich im allgemeinen leicht bilden, oft gut kristallisieren und sich rasch wieder zersetzen lassen.

Einziger Anhaltspunkt für die Spaltung von 7 in die Enantiomeren ist die nicht ausführlich beschriebene Racematspaltung der Monoketo-verbindung Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure[19]. Die Übertragung der dort angegebenen Bedingungen auf die Enantiomerentrennung von 7 führte zu Ergebnissen, die nicht als Grundlage einer Spaltung akzeptiert werden konnten: Statt Kristallisation erfolgte mit Dehydroabietylamin[50] als trennendem Agens die Abscheidung eines Öls, mit Chinin dauert die Bildung von sehr wenig Kristallen ungewöhnlich lange.



7

Abb. 16: Bild und Spiegelbild der Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7

Bei den ersten Trennversuchen widmet man der Bildung kristallinen Materials erhöhte Aufmerksamkeit und untersucht anschließend die erhaltenen optischen Anreicherungen. Diese Tests erfolgten mit jeweils ca. 0.5 bis 1 g racemischer Säure 7, die man mit der stöchiometrischen Menge optisch aktiver Base umsetzt, so daß sich aufgrund der zwei Säurefunktionen im Molekül das Neutralsalz bilden kann. Die Kristallisation wird erreicht, indem man eine erwärmte Lösung der Säure 7 und der jeweiligen Base in den angegebenen Lösungsmitteln vereinigt (vergl. Tab. 17) und langsam auf Raumtemperatur abkühlen läßt. Zum vollständigen Lösen der racemischen Säure 7 war meist der Zusatz einer geringen Menge Wasser in der Siedehitze erforderlich. Bei Verwendung reinen Wassers ergab sich mit Dehydroabietylamin keine Kristallisation.
Die drei Basen, die entsprechend folgender Tabelle zur Kristallisation führten, bildeten die diastereomeren Salze am besten in wässrigem Aceton. Dabei war die chemische Ausbeute mit Brucin als Hilfsbase am geringsten (nur etwa 9 %); mit Dehydroabietylamin und Chinin resultierte eine etwa 55 %ige Ausbeute, wobei nach der ersten Kristallisation die Zersetzung des Dehydroabietylaminsalzes zu einer optisch angereicherten Säure führte, deren Methylester einen geringen negati-

A : Dehydroabietylamin +	In mehreren Lösungsmitteln unterschiedliche Ergebnisse (siehe Tabelle)
B : Chinin +	
C : Brucin +	
D : Chinidin –	Zeigen mit 7 keine Kristallisation
E : Cinchonin –	
F : Cinchonidin –	
G : L(-)Phenylethylamin –	
H : L(-)Ephedrin –	

	A Dehydoabietylamin	B Chinin	C Brucin
MeOH-H_2O-Aceton	Öl		
Aceton-H_2O	+	+	+
MeCOEt-H_2O	kaum Kristalle		
Essigester-EtOH	–		
EtOH		–	–
EtOH-H_2O		kaum Kristalle	
MeCOEt-EtOH			–
MeCOEt	–		

Tab. 17: Testversuche zur Racematspaltung von 7
– : keine Kristallisation + : Kristallisation

ven Drehwert aufwies*; demgegenüber ließ sich für den Ester, der aus dem Chininsalz isolierten Säure kein Drehwert messen.

Nach diesen Resultaten erfolgte die Racematspaltung einer größeren Menge racemischer Säure 7 mit Dehydroabietylamin als Base in 90 %igem wässrigen Aceton. Dabei stellte sich heraus, daß die zweite und folgende Kristallisation nur sehr wenig Kristalle ergeben, wenn man das Lösungsmittelgemisch aus Wasser und Aceton beibehält. Eine wesentlich bessere Situation resultierte aus einem Lösungsmittelwechsel nach der ersten Kristallisation, indem 80 %iges Ethanol zur weiteren Reinigung des Diastereomerensalzes Verwendung fand.

*Die Löslichkeit der Säure 7 ist selbst in polaren Lösungsmitteln sehr gering, so daß keine verläßlichen Drehwerte meßbar sind.

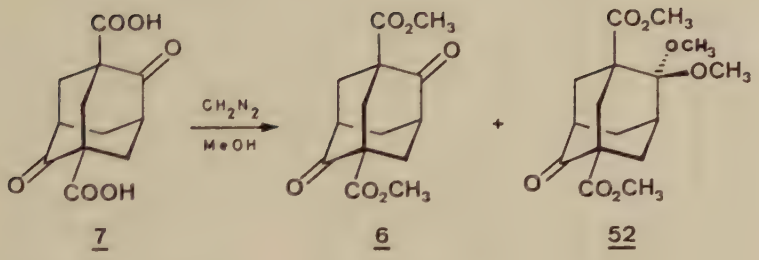
Im Anschluß an jede Kristallisation wurde ein geringer Teil des Diastereomerensalzes zersetzt, die erhaltene Säure verestert und polarimetrisch vermessen. Nach der dritten (manchmal sogar nach der zweiten) Kristallisation zeigte sich keine Veränderung des Drehwerts mehr. Die Identität der Drehwerte nach drei und nach sechs Kristallisationen des Diastereomerensalzes legen den Schluß nahe eine 100 %ige optische Reinheit erzielt zu haben*. Die Absicherung dieser Annahme erfolgte durch eine NMR-Untersuchung des Methylesters der Säure 7 mit optisch aktiven Lanthanidshift-reagentien (vergl. folgendes Kapitel).

Mit den aus der Bildung des Dehydroabietylaminsalzes und dessen erster Kristallisation angefallenen Mutterlaugen erfolgten nach Vereinigung noch einige Versuche, um das andere Enantiomere zu isolieren. Dazu wurde zunächst durch Spaltung die Säure in Freiheit gesetzt, deren Methylester einen geringen positiven Drehwert zeigte. Das anschließend mit Chinin in Aceton gebildete Neutralsalz wird aus 60 %igem wässrigen Aceton mehrmals kristallisiert. Nach vier Kristallisationen erfolgte die Zersetzung des Salzes mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung; man verestert die isolierte Säure und mißt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{23} = +2.2$ (c = 1.7 Chloroform). Auch dieses mit Chinin erhaltene Enantiomere wird einer opti-shift-Messung unterzogen (vergl. Kap. 2.2.1).

Die Bestimmung der Drehwerte im Verlauf der Racematspaltung erforderte jeweils die Versterung der erhaltenen Säure mit Diazomethan in Methanol. Es war zunächst verwunderlich, daß bei der Isolierung des entstandenen Esters die Bildung eines Nebenproduktes beobachtet werden konnte; dieses entstand in Mengen bis zu 50 %, egal ob man die Säure 7 durch alkalische oder saure Zersetzung des Dehydroabietylamin-Salzes in Freiheit setzte. Man muß berücksichtigen, daß die optisch aktive Hilfsbase bei der Bildung des Salzes mit Dehydroabietylamin als primäres Amin unter saurer Katalyse (durch 7) nicht nur ein Salz, sondern auch ein e Schiff'sche Base bilden kann. Zur Klärung, ob aus dieser das oben erwähnte Nebenprodukt gebildet werden kann, war eine Untersuchung des Produkts aus der Umsetzung von 7 mit Dehydroabietylamin notwendig. An Hand des IR-Spektrums ließ sich keine einwandfreie Enscheidung treffen: Für die Bildung der Schiff'schen Base spricht die breite OH-Absorption der Säuregruppe und die geringe Intensität der Carbonylbande; dagegen sprechen die auftretenden Banden für eine Carboxylation-Struktur sowie die relativ milden Spaltungsbedingungen, unter denen sich die Säure in Freiheit setzen ließ.
Durch den ersten der beiden folgenden Versuche konnte ausgeschlossen werden, daß die ‚Natur' des Diastereomerensalzes Bedeutung hat: 1) Bei der Umsetzung von racemischer Säure 7 mit Methanol alleine ließ sich die Bildung des gleichen Nebenprodukts beobachten wie im obigen Falle. Das NMR-Spektrum des isolierten Gemisches deutet auf die partiell acetalisierte Verbindung 52 hin (vergl. Schema 18). Die bei der Bildung von Amidacetalen erforderliche Säurekatalyse erfolgt durch die zu veresternde Verbindung selbst. 2) Die Bildung des Nebenprodukts 52 läßt sich verhindern, wenn man einen möglichst geringen Überschuß an Diazomethan verwendet, bei Eisbadtemperaturen arbeitet und sofort nach Veresterung durch Einengen am Rotationsverdampfer aufarbeitet.

---

*Drehwert des isolierten Esters 6: $[\alpha]_D^{23} = -2.2$ (c = 1.6 Chloroform)



7 6 52

Schema 18: Zur Bildung des Nebenprodukts 52 bei Veresterung der Säure 7

2.2.1 Bestimmung der optischen Reinheit

Wie bereits erwähnt ist aus den Drehwerten der optisch aktiven Säure 7 keine zuverlässige Aussage über die zu erzielende optische Reinheit möglich. Als zusätzliche Methode bietet sich die NMR-spektroskopische Untersuchung mit optisch aktiven Lanthanidshiftreagentien[51] an. Diese erfordert nach Möglichkeit die Verwendung unpolarer Lösungsmittel, in denen sich die Säure 7 allerdings nicht löst; außerdem wird 7 im NMR-Spektrum kein scharfes Signal zeigen, an dem die Enantiomerenreinheit überprüft werden kann. Ein geeignetes Derivat ist der Methylester 6, der für beide Caromethoxygruppen ein scharfes Singulett zeigt (δ = 3.81 ppm).

Als optisch aktives Shiftreagenz wurde Tris-[3(heptaflouropropyl-hydroxymethylen)d-campherato]-europium (Eu[hfc]$_3$) verwendet. Dieses gibt man in kleinen Portionen zu einer Lösung von jeweils ca. 0.08 mMol Substrat in ca. 0.15 ml Deuterochloroform. Es wird zunächst das Racemat (±)-6, dann (–)-6 und schließlich (+)-6 vermessen.
Im Falle des Racemats läßt sich eine Aufspaltung der Signale für die enantiomeren Methylesterprotonen von etwa 15 Hz beobachten. Sie ist zurückzuführen auf die unterschiedliche chemische Verschiebung der Signale für die beiden Enantiomeren in den mit dem Shiftreagenz gebildeten diastereomeren Komplexen. Bei der Vermessung eines reinen Enantiomeren tritt eine solche Aufspaltung nicht in Erscheinung; die maximale Verschiebung gegenüber dem ungeschifteten Signal beträgt für den über die Dehydroabietylamin-Spaltung erhältlichen Ester δ = 163 Hz (=2.71 ppm) und im Falle des dazu enantiomeren Esters δ = 174 Hz (= 2.9 ppm) (vergl. dazu Schemata 21 und 22; die dort sowie in den Abbildungen 19 und 20 gezeigten Formelbilder geben bereits die Absolutkonfigurationen wieder, deren Ableitung im folgenden Kapitel beschrieben ist).

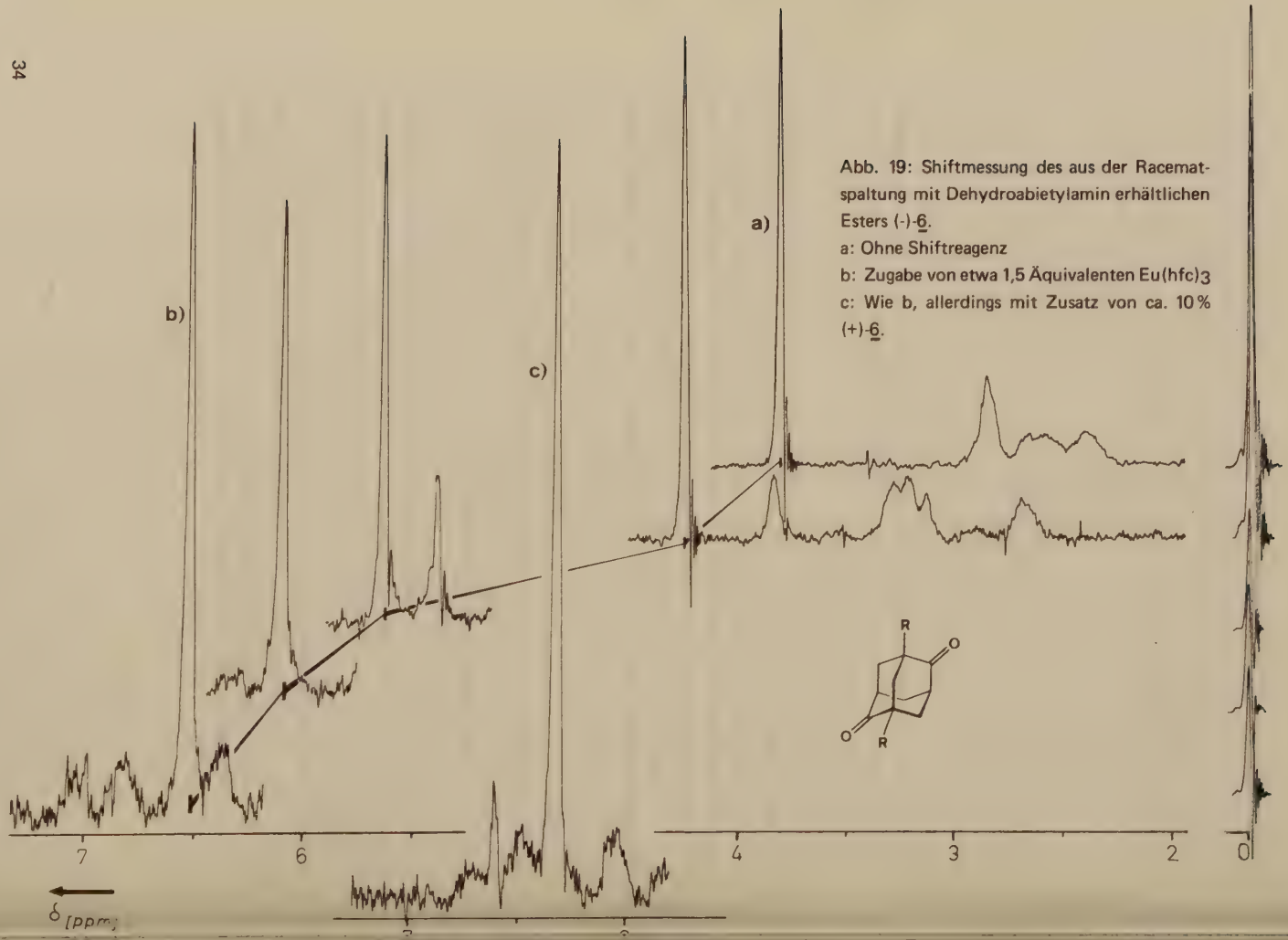


Abb. 19: Shiftmessung des aus der Racemat-spaltung mit Dehydroabietylamin erhältlichen Esters (-)-6.
a: Ohne Shiftreagenz
b: Zugabe von etwa 1,5 Äquivalenten $Eu(hfc)_3$
c: Wie b, allerdings mit Zusatz von ca. 10 % (+)-6.

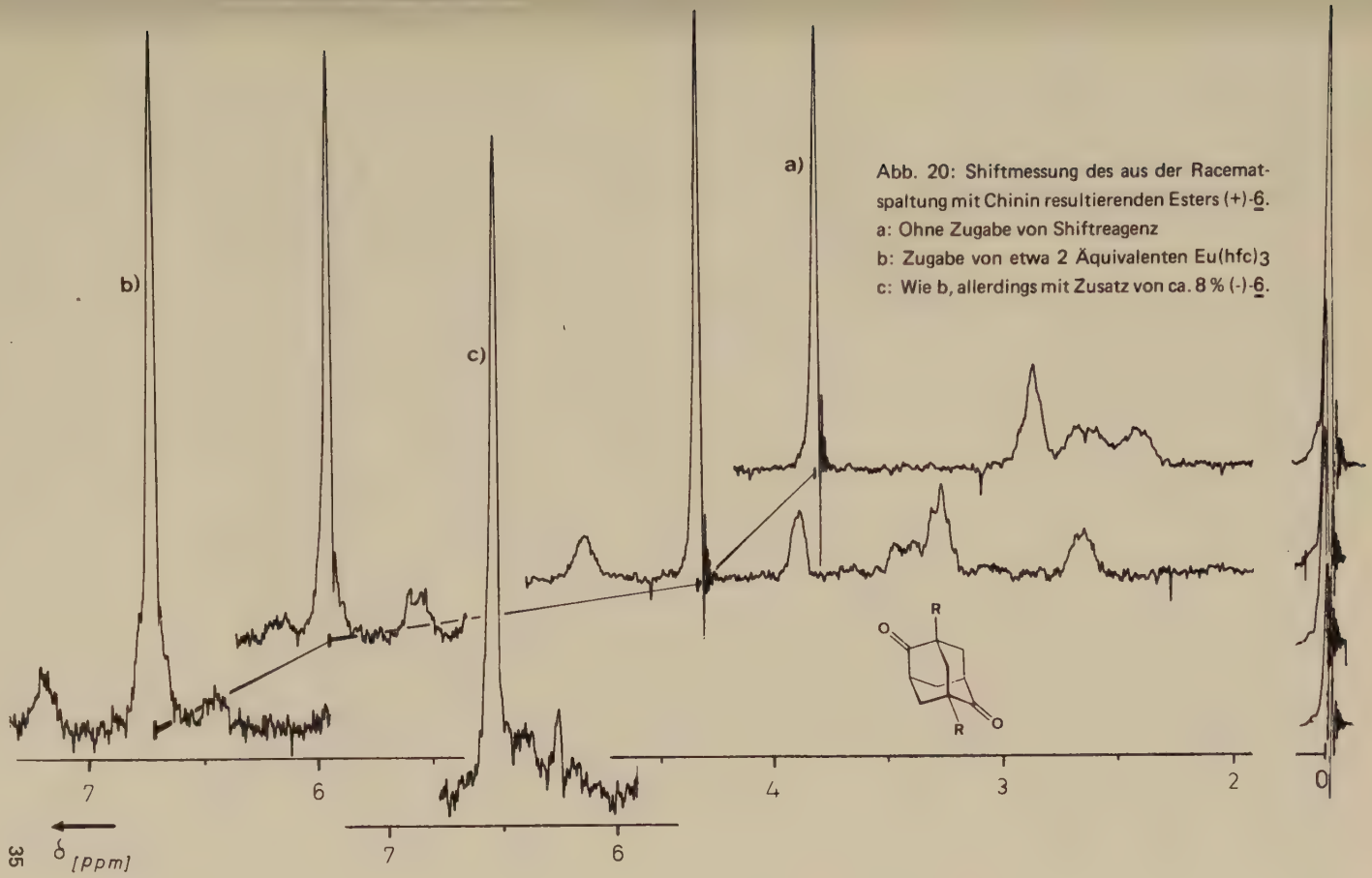
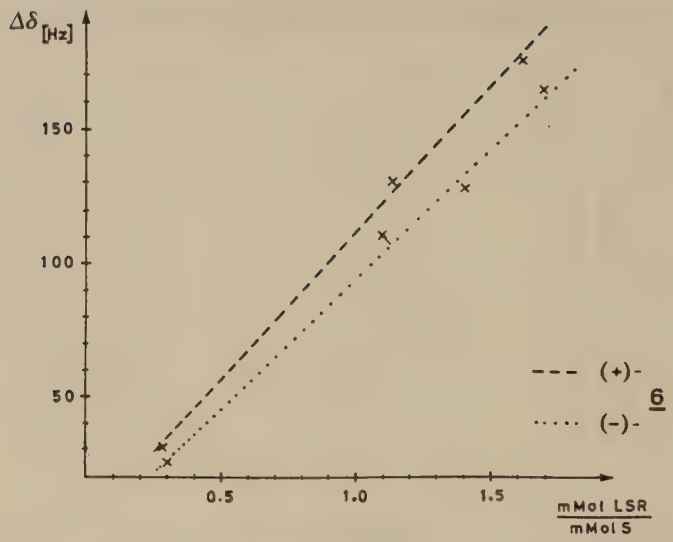
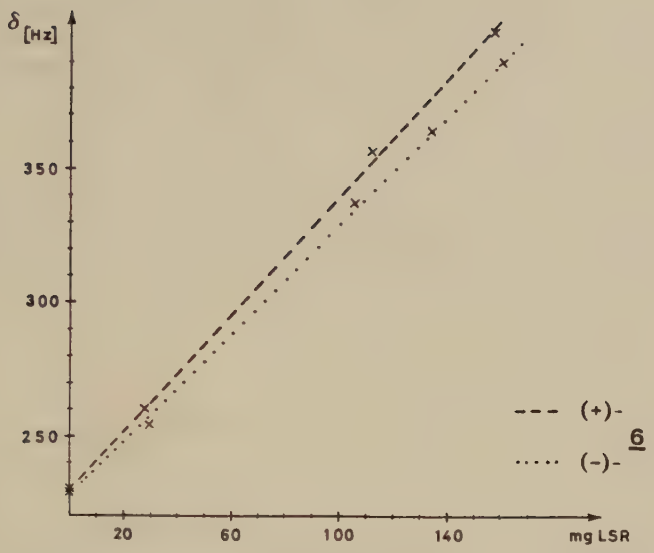


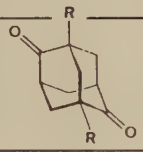
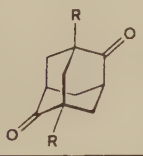
Abb. 20: Shiftmessung des aus der Racematspaltung mit Chinin resultierenden Esters (+)-6.
a: Ohne Zugabe von Shiftreagenz
b: Zugabe von etwa 2 Äquivalenten Eu(hfc)3
c: Wie b, allerdings mit Zusatz von ca. 8 % (-)-6.



	δ [Hz]	mMol LSR	mMol LSR / mMol S	Δδ [Hz]
(+)-6	229	–	–	–
	260	0.0236	0.2868	31
	357	0.0941	1.1434	128
	403	0.1327	1.6124	174
(-)-6	228	–	–	–
	254	0.0245	0.3090	26
	337	0.0875	1.1034	109
	365	0.1117	1.4086	137
	391	0.1344	1.6948	163

Schema 21: Auftragung und Wertetabelle $\Delta\delta = f$ (mMol LSR / mMol S) für die beiden enantiomeren Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6. $\Delta\delta = \delta - \delta_{,Hz}$ (wobei $\delta_{,}$ für (+)-6: 229 Hz; $\delta_{,}$ für (–)-6: 228 Hz). Der Auswertung liegen 60 MHz-Spektren zugrunde. LSR = Lanthanid-Shift-Reagenz; S = Substrat.



	δ [ppm]	δ [Hz]	mg LSR	mg LSR je Messung
	3.82	229	–	28.2
	4.33	260	28.2	84.2
	5.95	357	112.3	46.1
	6.72	403	158.4	
	3.80	228	–	29.2
	4.23	254	29.2	75.3
	5.61	337	104.5	28.9
	6.09	365	133.4	27.0
	6.51	391	160.4	

Schema 22: Auftragung und Wertetafel δ = f (mg LSR-Reagenz) für die beiden enantiomeren Adamanta-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6
Der Auswertung liegen 60 MHz-Spektren zugrunde.

Nach der opti-shift-Methode zeigen die Spektren der spiegelbildlichen Ester 6 eine optische Reinheit von 100 % . Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß von der paramagnetischen Verschiebung auch die Gerüstprotonenresonanzen erfaßt werden. Diese Signale verschieben sich teilweise so stark, daß dadurch die Singuletts der Methylesterprotonen am Fuß störend überlagert und verbreitert werden (vergl. Abbildungen 19 und 20). Dadurch kann die Beurteilung der optischen Reinheit mit einem geringen Fehler behaftet sein.
Allerdings lassen sich derartig bedingte Zweifel an der Vollständigkeit der Racematspaltung durch die Messung des Circulardichroismus für beide Enantiomere ausräumen: Im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande zeigen die Ester (+)- und (−)-6 dem Betrag nach identische $\Delta\varepsilon$-Werte, wobei sich die entsprechenden Meßkurven jedoch exakt spiegelbildlich zueinander verhalten. Das gleiche gilt für die beiden Säuren (+)- und (−)-7 sowie für die enamtiomeren Bromide 37 (vergl. folgende Seite).

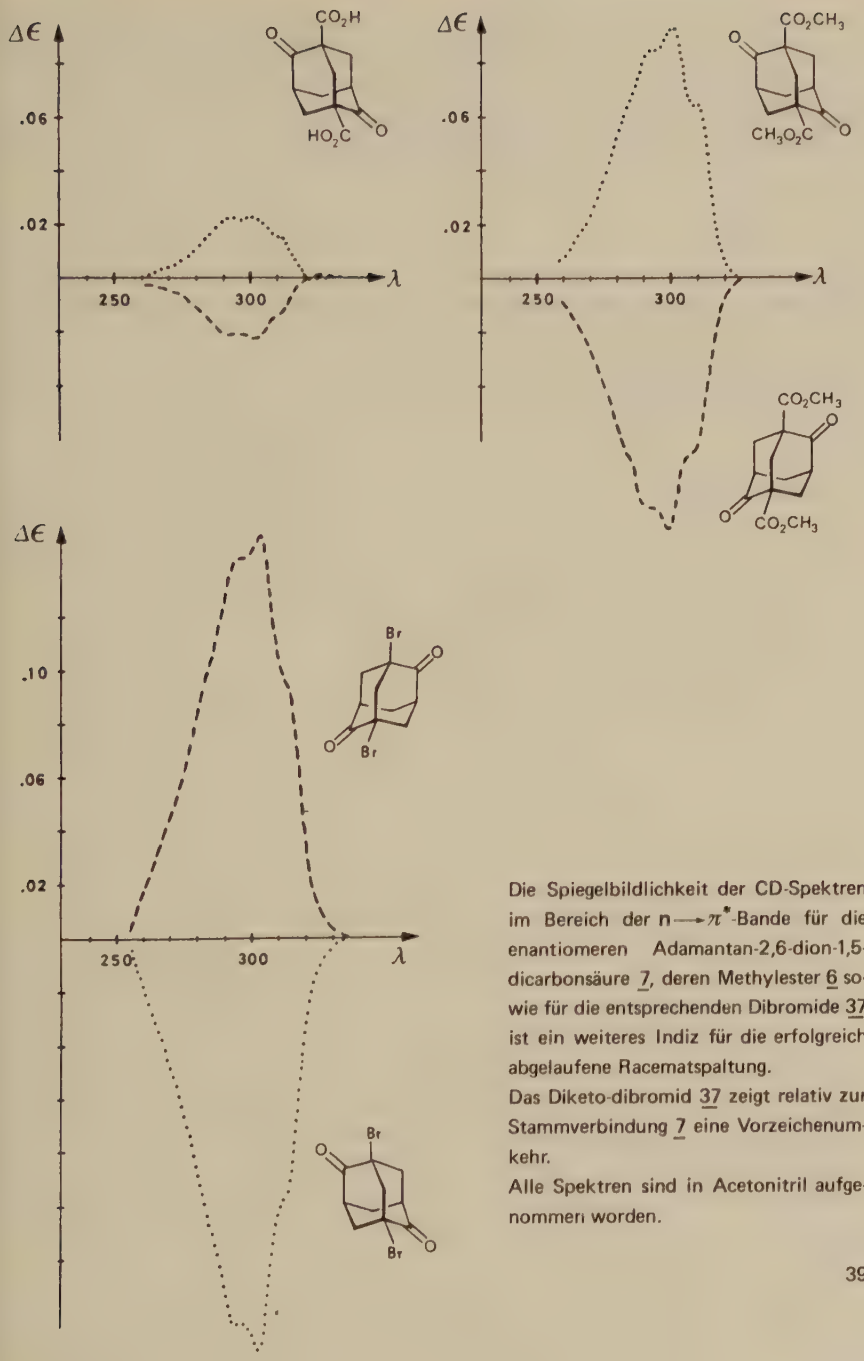
2.2.2 Bestimmung der Absolutkonfiguration des Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylesters 6

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von 6 war zunächst eine Röntgenstrukturanalyse nach der Bijvoet-Methode[52] geplant*. Mit dem Erscheinen einer Arbeit von H. Gerlach[53] (dort wird die absolute Konfiguration von Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 durch Korrelation mit 3-Oxo-cyclohexan-carbonsäure abgeleitet) war die Möglichkeit gegeben, die Absolutkonfiguration auf chemischem Weg zu bestimmen. Dies erfordert lediglich eine Wiederholung der Syntheseschritte 15 → 5 → 6 mit optisch aktivem Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 (vergl. Schema 23).
Dabei entsteht aus dem S-konfigurierten Diketon 15 zunächst der optisch aktive β-Ketoester 5; dessen C-Atome eins und fünf weisen R-Konfigurationen auf. Aus einer Verbindung mit zwei Chiralitätszentren (15: C-1 und C-5) resultiert über die Ringschlußreaktion 5 → 6 ein Produkt, das vier chirale C-Atome aufweist. Dabei ist die unterschiedliche Bezifferungsvorschrift für das bicyclische und für das tricyclisch-adamantanoide Gerüst zu berücksichtigen: C-1 und C-5 des Bicyclus' entsprechen C-7 und C-3 im Adamantansystem.

Wird in den Verbindungen 6 und 15 jeweils ein Chiralitätszentrum nach den Regeln der R-S-Nomenklatur bezeichnet, hat man damit sofort auch die Konfiguration der noch verbleibenden chiralen C-Atome des Moleküls gefunden. In der aus dem (1S,5S)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 erhaltenen Adamantanverbindung 6 haben alle Chiralitätszentren *R-Konfiguration*.

---

* Eine solche ist in der Zukunft auch noch vorgesehen, allerdings mit dem Ziel, Daten über eventuelle Gerüstverzerrungen (besonders im Falle der rotationssymmetrisch substituierten Verbindungen) zu erhalten.



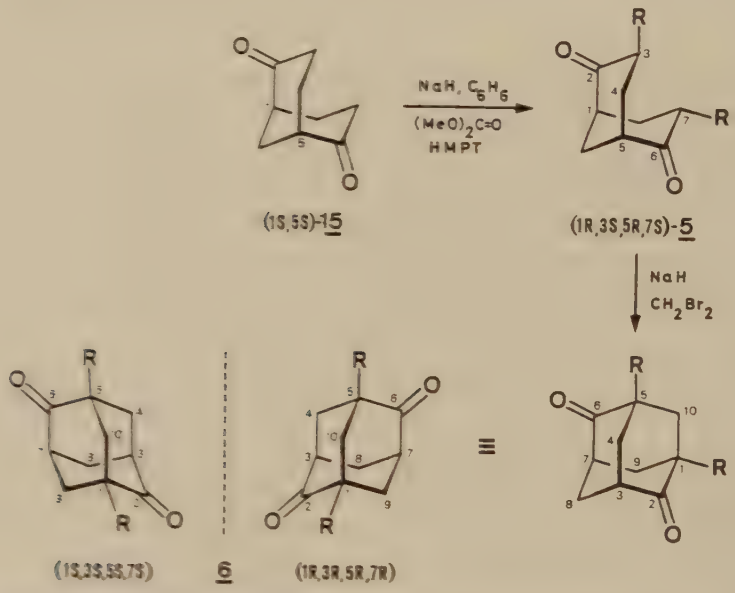
Die Spiegelbildlichkeit der CD-Spektren im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande für die enantiomeren Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7, deren Methylester 6 sowie für die entsprechenden Dibromide 37 ist ein weiteres Indiz für die erfolgreich abgelaufene Racematspaltung.

Das Diketo-dibromid 37 zeigt relativ zur Stammverbindung 7 eine Vorzeichenumkehr.

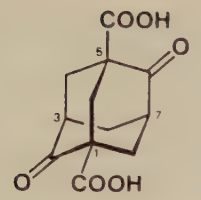
Alle Spektren sind in Acetonitril aufgenommen worden.

Für diesen (1R,3R,5R,7R)-Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6 registriert man im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-C=O-Bande einen *negativen* Cotton-Effekt. Ein solcher wurde ebenfalls für den *links*-drehenden Methylester jener Säure 7 gemessen, die sich bei der Racematspaltung (vgl. S. 30) aus dem *Dehydroabietylaminsalz* durch Zerstörung in Freiheit setzen läßt; somit hat der aus dieser Säure enthaltene Ester (-)-6 *R-Konfiguration*.
Demzufolge muß das mit *Chinin* gespaltene Enantiomere *S-Konfiguration* besitzen.

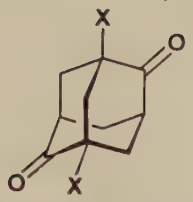
Die bereits erwähnte Identität der Konfiguration aller vier Chiralitätszentren im Ester 6 (bzw. in der Säure 7) gilt nicht mehr uneingeschränkt für die Folgeprodukte dieser Stammverbindung. Die Konfiguration der C-Atome eins und fünf ändert sich in Abhängigkeit von der an diesen Chiralitätszentren stattfindenden Substitution im Verlauf der Darstellung rotationssymmetrisch substituierter Verbindungen.
Die Chiralitätszentren drei und sieben bleiben hingegen unverändert erhalten; eine besondere Beachtung der Konfigurationssymbole für diese chiralen C-Atome ermöglicht daher eine 'geneti-



Schema 23 Absolutkonfiguration von Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6 durch Korrelation mit Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15. R bedeutet $COOCH_3$.

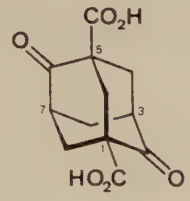


(3R)-7

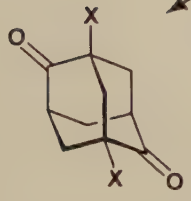


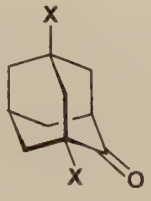
X = CO_2CH_3 (3R)-6
X = CH_3 (3R)-35
X = Br (3R)-37

X = CH_3 (3R)-41



(3S)-7





X = CO_2CH_3 (3S)-6
X = CN (3S)-25
X = Br (3S)-37

X = CO_2CH_3 (3S)-45
X = COOH (3S)-46
X = CN (3S)-51

Schema 24: Übersicht zur Darstellung optisch aktiver Mono- und Di-keto-verbindungen aus (1R,3R,5R,7R)-7 und (1S,3S,5S,7S)-7.

sche' Rückverfolgung, welches Enantiomere als Stammverbindung zur Synthese der optisch aktiven Endprodukte eingesetzt worden ist.
Aufgrund der Symmetrie ist die Absolutionskonfiguration der 1,5-disubstituierten Mono- und Diketo-adamantane ausreichend genau beschrieben, wenn nur *eines* der beiden Zentren, C-3 oder C-5, noch der R -S-Nomenklatur benannt wird. Die Konfigurationsbezeichnung der damantanoiden Verbindungen in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit erfolgt immer unter ausschließlicher Berücksichtigung des Chiralitätszentrums C-3.

Auf der (3R)-Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 basiert die Darstellung der rotationssymmetrisch substituierten Verbindungen 6, 35, 37 und 41 (vgl. Schema 24); die Verbindungen 6, 25, 37, 45, 46 und 51 werden ausgehend von der (3S)-Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 synthetisiert.

Bei der Durchführung der Reaktionsfolge 15 → 5 → 6 erwies sich der Cyclisierungsschritt 5 → 6 mit optisch aktivem Edukt 5 erstaunlicherweise zunächst als nicht reproduzierbar.
Gegenüber den im Hinblick auf die Racematspaltung durchgeführten großen Ansätze mit racemischem Material 5 (vgl. Kapitel 2.1.2.2) ergaben sich mit 100 - 300 mg optisch aktivem β-Ketoester 5 lediglich neben unumgesetztes Ausgangsmaterial nur polare Nebenprodukte; deren Bildung ist wahrscheinlich auf Polymerisation durch Angriff des Alkylierungsmittels von der falschen Seite auf das Natriumenolat von 5 sowie auf Sauerstoff-Alkylierung zurückzuführen. Gewünschtes Produkt 6 ließ sich bei den Kleinansätzen mit optisch aktivem 5 nicht isolieren. Das gleiche Ergebnis stellte sich überraschenderweise auch bei der Versuchswiederholung mit kleinen Mengen des Racemats von 5 ein.
Die daraufhin angesetzten Experimente zur Reproduktion des Cyclisierungsschrittes 5 → 6 (andere Basen [Natriummethylat, Kaliumhydrid, Kalium-t.-butylat] und Lösungsmittel [Dioxan, Clyme, HMPT] , zusätzliche Katalysatoren [Eisen (III)chlorid, HMPT], verschiedene Bedingungen [Reaktionstemperatur und -dauer], Methyleniodid als Alkylierungsmittel) blieben erfolglos.

Der Schluß lag nahe, daß bei den Großansätzen katalytische Mengen einer Verunreinigung zugegen waren; als Quelle dafür kommt in erster Linie das verwendete Natriumhydrid in Frage, dessen Eisengehalt je nach Herstellungscharge hätte verlieren können. Nicht nur weil dies eine unbefriedigende Erklärung wäre, sondern weil der Ringschluß von optisch aktivem 5 Grundlage zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von 6 darstellt, erfolgten weitere Versuche, 5 doch noch in kleinem Maßstab zu cyclisieren. Diese Bemühungen führten schließlich auch zum Erfolg.
Die gewünschte Damanten-verbindung 6 ließ sich durch folgendes Vorgehen sowohl racemisch als auch optisch aktiv reproduzierbar darstellen: Die Enolatbildung wird mit Natriumhydrid in THF durchgeführt, welches man danach im Vakuum unter Schutzgas abzieht; die Alkylierung findet anschließend in reinem Methylenbromid statt. Diese Bedingungen entsprechen in etwa denen des Großansatzes, der eine 70 %ige Ausbeute erbrachte (vgl. S. 27). Der mit optisch aktivem Material erfolgte Ansatz erbrachte 'nur' eine 30 %ige Ausbeute, was relativ zu den großen,

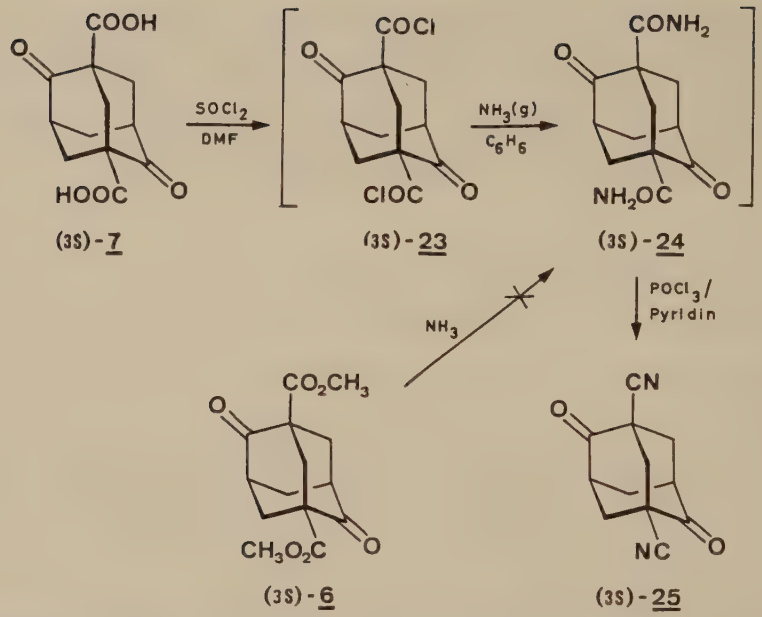
racemisch durchgeführten Ansätzen doch auf eine fehlende, katalytisch wirksame Verunreinigung (wahrscheinlich aus dem Natriumhydrid) hindeutet. Die erhaltene Menge an Ringschlußprodukt reichte jedoch zur Identifizierung und Bestimmung der absoluten Konfiguration durch CD-Messung aus.
Damit können die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Verbindungen durch Formelbilder abgebildet werden, die die absoluten Konfigurationen wiedergeben.

2.3 Synthese von rotationssymmetisch 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-adamantanen in optisch aktiver Form.

Als Liganden, die bei Besetzung der Positionen eins und fünf zu rotationssymmetisch substituierten Adamantan-derivaten führen, eignen sich Halogene, die linear gebaute Nitrilfunktion sowie Methyleinheiten. Diese funktionellen Gruppen lassen sich relativ leicht aus den in 6 vorhandenen Esterfunktionen bzw. den in 7 auftretenden Carboxyl-Substituenten herstellen.
Die im folgenden beschriebenen Substanzen wurden ausgehend von der Stammverbindung 6 bzw. 7 zum überwiegenden Teil zunächst als Racemate synthetisiert. Nach Optimierung der einzelnen Reaktionswege werden die erfolgreich verlaufenen Umsetzungen mit enantiomerenreinem Material wiederholt; dementsprechend fallen die in den Schemata 25, 27 (mit Ausnahme von Substanz 32) und 29 bis 31 gezeigten Verbindungen sowohl in racemischer als auch in optisch aktiver Form an.

2.3.1 Darstellung von (3S)-1,5-Dicyano-adamatan-2,6-dion 25.

Die in Schema 25 aufgezeigte Reaktionsfolge zur Darstellung des Diketo-dinitrils 25 beginnt mit der Überführung der Diketo-disäure 7 ins Säurechlorid 23 durch längeres Erhitzen mit Thionylchlorid, dem eine katalytische Menge Dimethylformamid (DMF) zugemischt ist. Die sich anschließende Reaktion mit Ammoniak ergab beim Arbeiten in wässrigem Medium weder das Amid 24 noch erfolgte durch rasche Hydrolyse des Säurechlorids 23 die Rückbildung der Säure 7; es resultierte ein kristallines Produkt, das in polaren Lösungsmitteln gut löslich ist, dessen spektroskopischen Daten aber keine Strukturzuordnung erlaubten. Ein einfacher Ausweg zur Herstellung des Amids 24 bietet sich durch eine Amminolyse des β-Ketoesters 6 an, womit sich die Stufe des Säurechlorids einsparen ließe. Leider setzte sich der Ester 6 mit wässrigem oder in organischen Lösungsmitteln gelöstem Ammoniak weder bei 25 °C oder höheren Temperaturen noch im



Schema 25: Eintopfverfahren zur Darstellung von (3S)-1,5-Dicyano-adamantan-2,6-dion 25.

Druckgefäß bei 80° C um. In allen Fällen ließ sich unverändertes Ausgangsmaterial isolieren.
Die Amidbildung aus dem Säurechlorid 23 hat schließlich doch Erfolg, wenn man dieses mit Ammoniakgas in absolutem Benzol umsetzt; dabei läßt sich das Säurechlorid als Rohprodukt verwenden. Die Isolierung des Amids 24 erwies sich aufgrund seiner sehr guten Wasserlöslichkeit und der deshalb anzuwendenden Perforation als langwierig; außerdem ließ sich kein geeignetes Lösungsmittel zur Umkristallisation finden. Deshalb wurde auf die Reindarstellung des Amids 24 ebenso wie auf die des Säurechlorids 23 verzichtet und die Reaktionsfolge 7 → 25 als Eintopfverfahren gestaltet.

Unerwartete Schwierigkeiten bildete die Wasserabspaltung aus dem Amid 24, wodurch das Diketodinitril 25 generiert werden sollte. Die dabei üblicherweise zur Anwendung kommende Methode (Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff in alkalischem Milieu [54]) versagte; dies ist erstaunlich, weil die zu 25 analoge Monoketo-monoamid-verbindung nach dieser Methode glatt ins Nitril überführbar ist[54]. Auf der Suche nach weiteren zur Wasserabspaltung geeigneten Mitteln[55] fin-

det man unter anderen auch HMPT angegeben, wenn dieses mit einem Amid auf 240° C erhitzt wird [56]. Der Mechanismus formuliert eine Freisetzung von Dimethylamin, was bei der Reaktionsdurchführung mit 24 auch in geringem Umfang durch Blaufärbung von angefeuchtetem Lackmuspapier zu beobachten ist. Bei der Aufarbeitung, in deren Verlauf zur Extraktion des erhofften Nitrils keine halogenierten Lösungsmittel verwendet werden sollten (in denen sich HMPT sehr gut löst), verblieb keinerlei Produkt.

Die Darstellung des Diketo-dinitrils 25 gelingt schließlich doch, wenn man das Amid 24 mit Phosphoroxidchlorid/Pyridin [57] erhitzt. Phosphoroxidchlorid hat den großen Vorteil gegenüber anderen geeigneten wasserentziehenden Mitteln, das es leicht im Vakuum abzuziehen ist. Des weiteren scheint es so zu sein, daß das von der Bildung des Amids 24 im Eintopfverfahren noch anwesende Ammoniumchlorid die Wasserabspaltung mit Phosphoroxidchlorid katalysieren kann [58].

Somit gestaltet sich die Darstellung des Diketo-dinitrils 25 ausgehend von der Säure 7 über die Stufe des Säurechlorids 23 und des Amids 24 als echtes Eintopfverfahren. Dabei ist die Ausbeute wesentlich besser, als wenn man die Zwischenstufen einzeln isolieren würde, was außerdem wegen der teilweise guten Wasserlöslichkeit langwierig wäre.

2.3.2 Synthese von (3R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2,6-dion 35.

Ausgangspunkt dieser Synthese bildete die Acetalisierung des Diketo-diesters 6 (vgl. Schema 26), wobei sich zur azeotropen Wasserabscheidung nur Toluol oder eventuell höher substituierte Aromaten eigneten; bei Verwendung von Benzol ließ sich lediglich unumsetztes Ausgangsmaterial 6 isolieren.

Die Überführung des diacetalisierten Esters 26 in den entsprchenden Alkohol 27 geschieht durch Lithiumalanat-Reduktion, die wegen der schlechten Löslichkeit des Esters 26 in den dabei üblicherweise verwendeten etherischen Lösungsmitteln in einem Gemisch aus zehn Teilen Methylenchlorid und einem Teil THF erfolgte.

Aus dem Alkohol 27 bildet sich das entsprechende Tosylat 28 nach der üblichen Methode mit Tosylchlorid in Pyridin. Dieses Tosylat zeigte bei der nachfolgenden Umsetzung mit Lithiumalanat nicht die erwartete Reduktion der Tosyloxygruppen unter Bildung der Methylverbindung 29, sondern es entstand wieder der Alkohol 27.

Ein derartiger Reaktionsverlauf ist erklärbar durch die raumerfüllenden Acetal-Gruppen; sie erschweren einen rückwärtigen Angriff des Hydridions im Sinne einer S_N2-Reaktion. Die sterische Hinderung dirigiert die Reduktion von 28 so, daß statt der beiden Bindungen vom Kohlenstoff zum Sauerstoff einer jeden Tosyloxygruppe jeweils die Schwefel-Sauerstoff-Einfachbindung hydrierend angegriffen wird. Als Folge ist die Rückbildung des Acetal-Alkohols 27 zu beobachten.* Man ist daher gezwungen, die Acetalisierung auf der Stufe des Alkohols 27 wieder rückgängig zu machen.

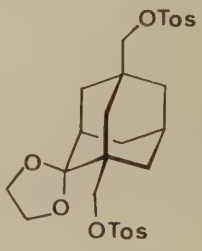
Die Regeneration der Carbonylgruppen durch Hydrolyse der Acetalfunktionen in 27 (vgl. Schema 27) geschieht herkömmlicherweise mit halbkonzentrierter Salzsäure, wobei über Nacht gerührt werden muß. Mit 47 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure (HBr) hingegen verlief die Bildung des Diketo-dialkohols 31 innerhalb von zwei bis vier Stunden bei Raumtemperatur.

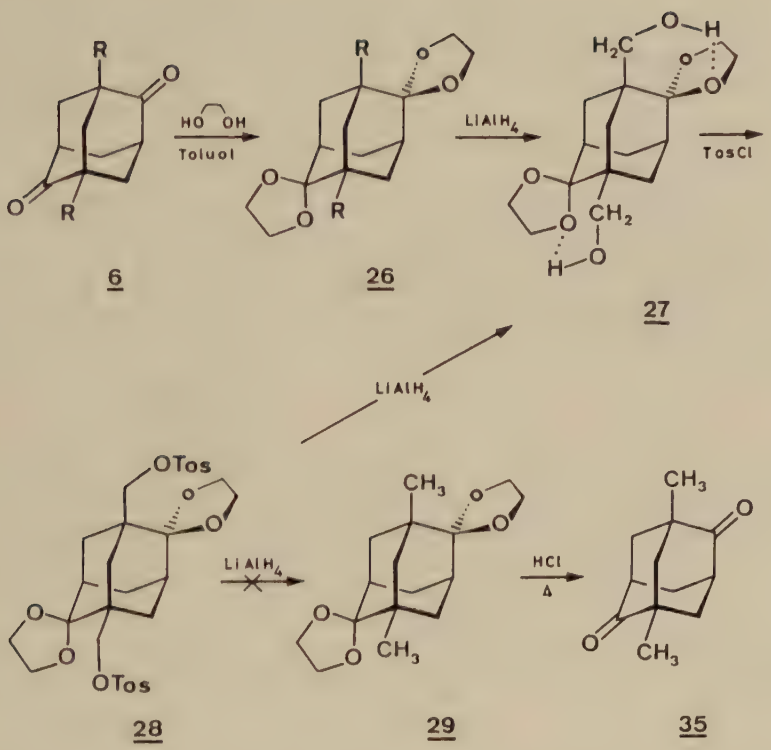
Der Hintergedanke, der die Verwendung von HBr außerdem noch interessant macht ist, daß es in 27 bei erhöhter Temperatur nicht nur zur Spaltung der Acetalfunktionen sondern auch zu einer Substitution der Alkoholgruppen gegen Brom unter Bildung des Halogenketons 32 (X = Br) hätte kommen können. Eine anschließende Reduktion mit Zink in Eisessig würde dann bereits das Dimethyl-adamantanprodukt 35 ergeben. Die Verbindung 32 ließ sich jedoch weder bei der HBr-Hydrolyse ausgehend von 27 noch bei Umsetzung der rein isolierten Substanz 31 mit Brom- oder Jodwasserstoffsäure (32; X = J) nachweisen.

Deshalb erfolgte die Tosylierung des Alkohols 31.

---

*Für zukünftige Synthesen, die rotationssymmetisch verschiedenartig 1,5-disubstituierte Monoketo-adamantane zum Ziel haben, ist dieses Ergebnis von Bedeutung:
Hat man nämlich statt der Bisacetal-Verbindung 28 das entsprechende Monoacetal-ditosylat vorliegen (vgl. nebenstehende Abbildung), kann man die beobachtete sterische Hinderung der $LiAlH_4$-Reduktion ausnutzen: Für den Tosylat-Substituenten in 5-Position resultiert eine Methylgruppe; demgegenüber führt die Alanat-Reduktion für die Tosylgruppe in 1-Position wegen sterischer Hinderung durch das benachbarte Ethylenacetal zu einer Alkoholgruppierung. Aus dieser Verbindung sollte nach Oxidation zur Säure durch weitere Reaktionsschritte die Darstellung von 5-Methyl-1-Cyano und 5-Methyl-1-Halogenadamantan-2-on möglich sein; ein für zukünftige Syntheseversuche interessanter Aspekt.

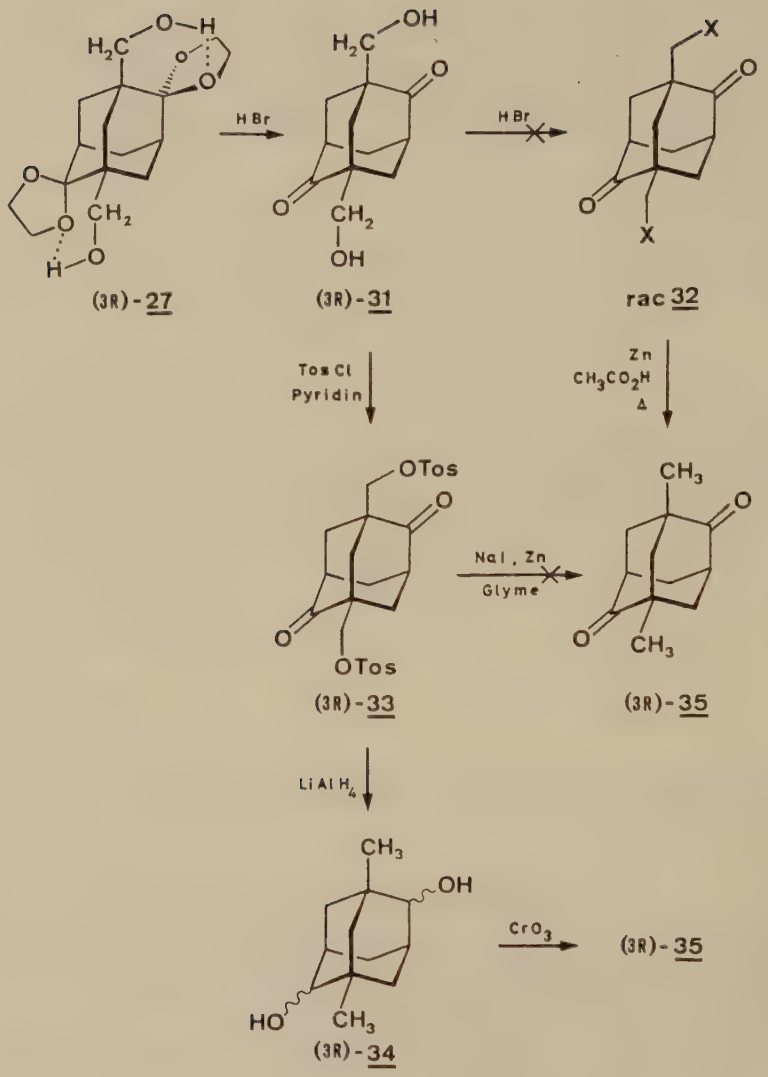




Schema 26: Erfolgloser Weg zum 1,5-Dimethyladamantan-2,6-dion 35. Die Reaktionsfolge wurde mit racemischem Edukt 6 durchgeführt.

Bei der sich anschließenden Reduktion des Keto-tosylats 33 muß nun im Gegensatz zum Ketaltosylat 28 (Schema 26) berücksichtigt werden, daß mit den beiden Carbonylfunktionen weitere reduktionsfähige Einheiten im Molekül vorhanden sind. Es gilt also nach einer Reduktionsmethode zu suchen, die Carbonylgruppen unverändert läßt und Tosylatgruppen reduziert.

Ein für primäre und sekundäre Alkyltosylate beschriebenes Verfahren, das diese Bedingungen erfüllt, besteht in der Umsetzung mit überschüssigem Natriumiodid und Zink in Glyme [59].



Schema 27: Darstellung von (3R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2,6-dion 35.

Die Übertragung auf die Reaktion 33 → 35 führte jedoch auch bei Verwendung anderer aprotischer Lösungsmittel (HMPT, THF) immer wieder zur Isolierung von unverändertem Ausgangsmaterial. Deshalb wurde schließlich doch der Entschluß gefaßt, das Keto-tosylat 33 einer Lithiumalanat-Reduktion zu unterwerfen und die sich dann notwendigerweise anschließende Jones-Oxidation 34 → 35 in Kauf zu nehmen.

Die Reduktion von 33 verläuft nun (im Gegensatz zu der von 28) unter Spaltung der C-OTos-Bindung und generiert in 1- und 5-Position der Verbindung 34 die erwarteten Methylsubstituenten.; darüberhinaus erfolgt natürlich auch die Reduktion der Carbonylgruppen. Die dünnschichtchromatographische Analyse der isomeren Alkohole 34 zeigt mehrere Komponenten mit nahezu identischen R_f-Werten. Auf deren Trennung wird verzichtet, da das rohe Produktgemisch 34 bei der nachfolgenden Jones-Oxidation nur zu einer einheitlichen Verbindung, dem 1,5-Dimethyldamantan-2,6-dion 35 abreagieren kann.

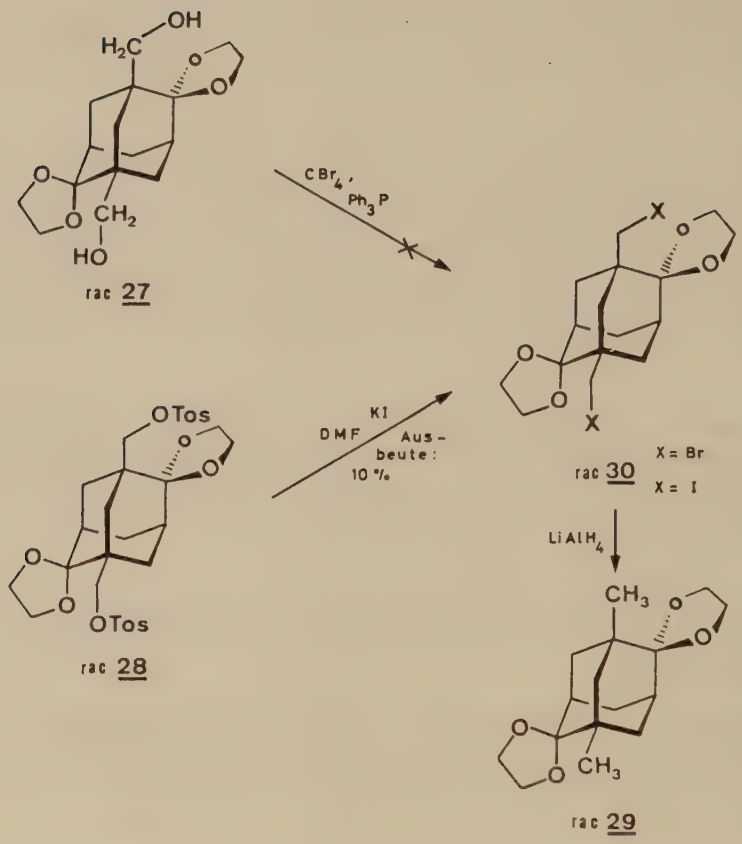
Eine ergänzende, direkte Darstellung des Gemisches 34 aus dem Keto-Alkohol 31 durch ein für Alkylalkohole beschriebenes Eintopfverfahren [60] mit Methyltriphenoxyphosphoniumiodid/ HMPT und Natriumcyanoborhydrid erwies sich wegen der nicht ganz problemlosen Aufarbeitung gegenüber der oben beschriebenen Reaktionsfolge 31 → 33 → 34 als nicht vorteilhaft.

Mehrere Versuche, das Ketotosylat 33 nach Finkel'štejn [61] in die Halogenverbindung 32 zu überführen, aus der - wie bereits erwähnt - ebenfalls das Dimethylprodukt 35 gebildet werden könnte, blieben ohne Erfolg.

Erwähnenswert ist, daß demgegenüber die Finkel'štejn Reaktion ausgehend vom Acetal-tosylat 28 abläuft, wenn man Kaliumiodid in DMF einsetzt. Allerdings entstand das entsprechende Iodid 30 (vgl. Schema 28) nur in einer Ausbeute von zehn Prozent.

Mehrere Versuche, den acetalisierten Alkohol 27 unter neutralen Bedingungen in das Bromid 30 zu überführen, gaben nicht das gewünschte Ergebnis (vgl. Schema 28); dabei versagte sowohl die Methode der Umsetzung mit Triphenylphosphin in Tetrabromkohlenstoff und Chloroform[62] als auch die Reaktion von 27 mit Triphenylphosphindibromid[63] in DMF.

Nur mit dem in Schema 27 aufgezeigten Weg ist ein akzeptabler Zugang zur Dimethylverbindung 35 möglich; er bringt keine experimentellen Schwierigkeiten und verläuft mit befriedigender Ausbeute.

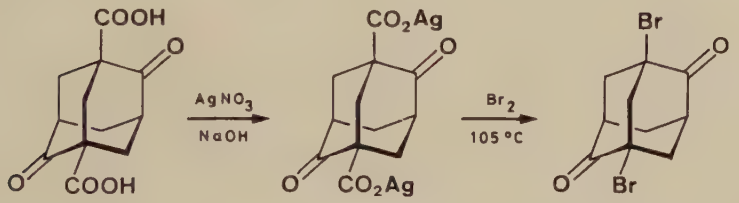


Schema 28: Ergänzungsversuche auf dem Weg zum 1,5-Dimethyl-adamantan-2,6-dion 35 mit racemischen Edukten.

2.3.3 Darstellung von (3R)-1,5-Dibrom-adamantan-2,6-dion 37.

Die Literatur beschreibt mehrere Adamantan-Derivate mit einer unterschiedlichen Anzahl von Carbonyl- und Carboxylgruppen, die nahezu alle möglichen Positionen des Adamantangerüsts besetzen; für diese Verbindungen [17 b, 64, 65] sind verschiedene Verfahren des Hunsdiecker-Abbaus [66] angegeben.

Bei Übertragung der Bedingungen des Abbaus der Adamantan-2-on-1-carbonsäure [65] auf 7 (Quecksilberbromid, Brom in Ethylenbromid, 30 min bei 70°C), ergab das Dibrom-diketon 37 in einer Ausbeute von 21 %; diese ließ sich durch Verwendung von Chlorbenzol auf ca. 30 % erhöhen. Demgegenüber resultierte eine 48 %ige Ausbeute, wenn man die Analogvorschrift des Abbaus der Adamantan-2,6-dion-1,3,5,7-tetra-carbonsäure [17b] zugrundelegt; dabei überführt man die Säure 7 zunächst in das entsprechende Silbersalz 36, nach dessen Isolierung sich eine sechsstündige Umsetzung mit Brom im Glasautoklaven bei 110°C anschließt. Auf diese Weise ist das Adamantan-2,6-dion-1,5-dibromid 37 nicht nur erfolgreich, sondern auch nach einer einfachen Aufarbeitungsmethode darstellbar: Abblasen des überschüssigen Broms, Extraktion des festen Rückstands mit Methylchlorid. Die weitere Reinigung kann durch Sublimation, Kristallisation, Säulen- oder präparative Gaschromatographie erfolgen.



(3R)-7 (3R)-36 (3R)-37

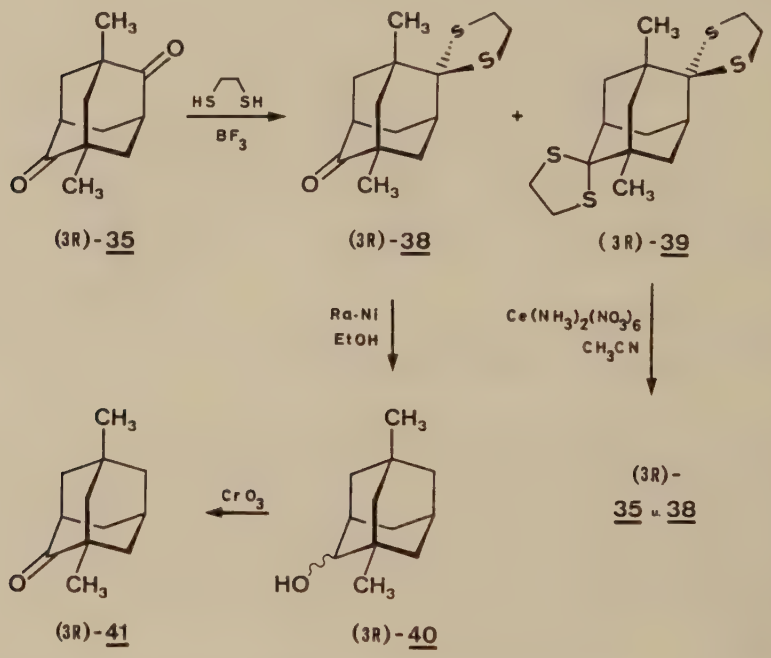
Schema 29: Hunsdieckerabbau zur Dibromverbindung (3R)-37.

Nach dem gleichen Verfahren erfolgte auch die Herstellung des enantiomeren Bromids (3S)-37. Die dabei verwendete Säure (3S)-7 stammte aus einer erneut durchgeführten Racematspaltung, die wegen nicht ausreichender Menge enantiomerenreinen Materials aus der ersten Spaltung angesetzt werden mußte. Die Spiegelbildlichkeit der CD-Spektren von (3S)- und (3R)-37 (vgl. Seite 39) gilt als zusätzliches Indiz für die auch bei der zweiten Enantiomerentrennung erzielte 100 %ige optische Reinheit.

2.4 Synthese von rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2-Keto-Adamantanen in optisch aktiver Form.

2.4.1 Darstellung von (3R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41.

Die Monoketo-dimethylverbindung 41 läßt sich über die im Schema 30 aufgeführte Reaktionsfolge aus der entsprechenden Diketoverbindung 35 synthetisieren. Die Mono-dithio-acetalisierung 35 → 38 ist stets von der Bildung des Bis-dithioacetals 39 begleitet. Versucht man deshalb eine Ketogruppe in 35 zunächst selektiv zum Alkohol zu reduzieren (dies ist von Snatzke und Mar—



Schema 30: Darstellung von (3R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41. Welche Carbonylgruppe des Direktons 35 im Verlauf der Synthese reduziert wird ist unerheblich, da aufgrund der Molekülsymmetrie in beiden Fällen identische Produkte 41 entstehen.

quarding[67] am Adamantan-2,6-dion-3-carbonsäuremethylester mit Natriumborhydrid in i-Propanol beschrieben) kann mit Ethandithiol nur die verbleibende Carbonylgruppe reagieren. Leider ergab sich bei der Boranatreduktion von 35 ebenfalls ein Gemisch, bestehend aus Mono- und Di-alkohol, das getrennt werden muß (vgl. die entsprechenden $COOCH_3$-substituierten Verbindungen 47 und 48 in Schema 31). Es erschien daher einfacher, das Diketon 35 direkt mit einem Äquivalent Ethandithiol unter BF_3-Etherat-Katalyse umzusetzen und säulenchromatographisch vom Bis-dithioacetal 39 abzutrennen.

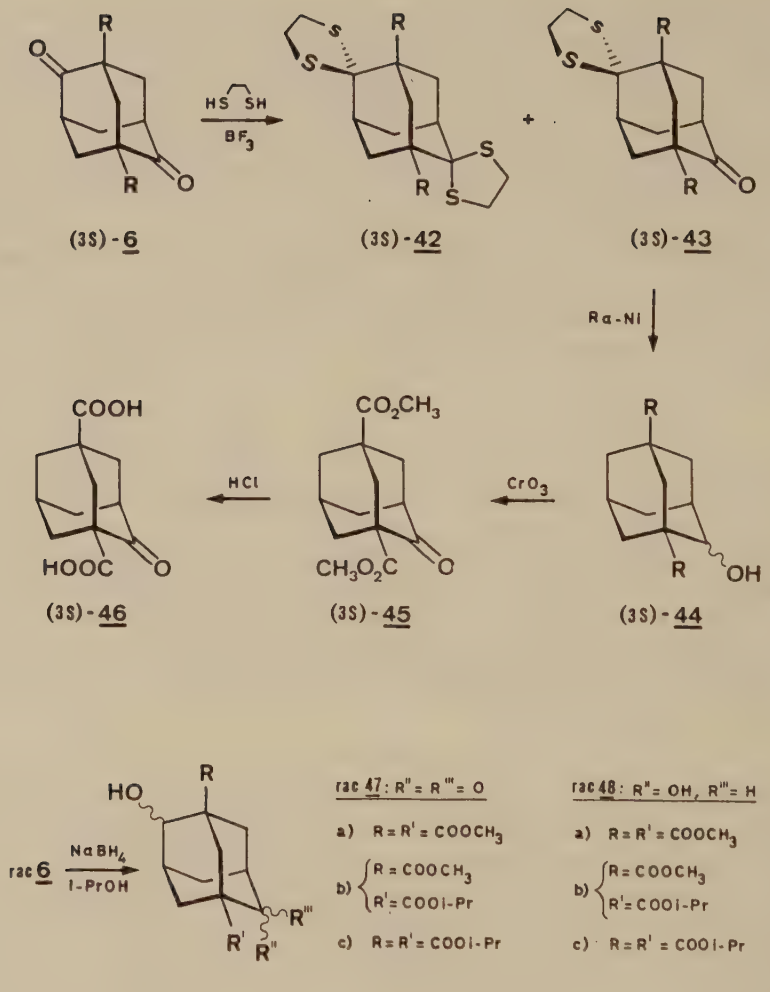
Die Umsetzung des Mono-dithioacetals 38 mit frisch hergestellten Raney-Nickel führte neben der Entschwefelung auch zur Reduktion der Ketogruppe unter Bildung der isomeren Alkohole 40. Diese wurden als Rohprodukt zur Jones-Oxydation eingesetzt, wobei das (3R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41 entstand.

2.4.2 Darstellung der Vorstufen von (3S)-1,5-Dicyano- und (+S)-1,5-Dibrom-Adamantan-2-on.

Als Vorstufe, aus der rotationssymmetrisch 1,5,-disubstituierte Mono-keto-adamantane leicht zugänglich sind, ist die Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 46 geeignet. Ein Syntheseweg ausgehend vom racemischen Diketo-diester 6 ist von Djerassi et. al.[19] beschrieben; neben den ORD-Daten der Säure 46 und einiger ihrer Ester sind zum Teil experimentelle Details und Schmelzpunkte aufgeführt. In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Synthese ausgehend vom optisch aktiven Diketo-diester 6 (vgl. Schema 31).

Auch beim Ketoester 6 wurde vor der Mono-dithioacetalisierung versucht, eine Carbonylgruppe selektiv nach dem oben beschriebenen Verfahren mit i-Propanol/$NaBH_4$ zu reduzieren. Dabei ließ sich neben der Bildung eines Gemisches aus Mono- und Di-Alkohol 47 a und 48 a eine partielle Umesterung beobachten (47 b und 48 b); nach zwölfstündiger Reaktionszeit waren die Methylestergruppen quantitativ in i-Propyl-estergruppen überführt (47 c und 48 c). Die bei der Mono-dithioacetalisierung von 6 erforderliche säulenchromatographische Trennung von ebenfalls gebildeten Bis-dithioacetal 42 erschien einfacher und wurde der Trennung des Gemisches aus 47 und 48 vorgezogen.

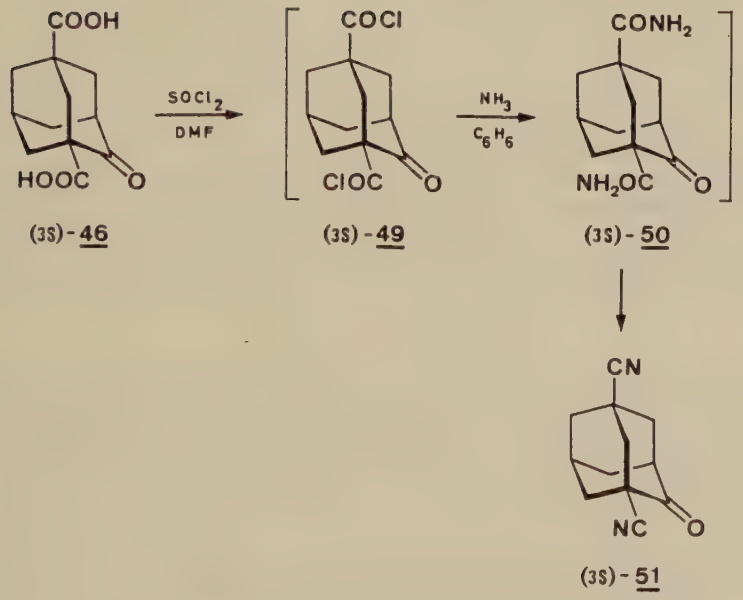
Die Bildung größerer Mengen 42 ist zwar unerwünscht, kann aber durch Hydrolyse mit N-Bromsuccinimid[68] oder Cer-ammoniumnitrat[69] wieder rückgängig gemacht werden. Hierzu wurde die zweite Methode bevorzugt, weil sie erfreulicherweise eine partielle Hydrolyse ermöglichte: Neben dem Diketon 6 fiel dessen Mono-bisdithioacetalisierungsprodukt 43 an, das bereits nach dem oben beschriebenen Verfahren durch Umsetzung von 6 mit Ethandithiol erhalten worden war.



Schema 31: Darstellung von (3S)-Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure 46.

Nach der Entschwefelung von 43 mit Raney-Nickel wird das Gemisch der isomeren Alkohole 44 nach Jones oxidiert. Eine Verseifung der Estergruppen in 45 liefert die (3S)-Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure 46.

Damit liegt nun eine Substanz vor, die als Ausgangsverbindung zur Darstellung von rotationssymmetrisch 1,5-substituierten Mono-keto-adamantanen dienen kann; dabei ist ein analoges Vorgehen wie bei der Synthese der entsprechenden Diketo-adamantanen möglich.



Schema 32: Synthese von (3S)-1,5-Dicyano-adamantan-2-on 51.

2.4.3 Darstellung von (3S)-1,5-Dicyano-adamantan-2-on 51.

Wie wertvoll die bei den Diketonen gesammelten Erfahrungen waren, zeigte sich bei der abschließend durchgeführten Synthese des Mono-keto-dinitrils 51, wozu die letzten Reserven optisch aktiver Säure 46 herangezogen werden mußten. Das im Falle des Dikėto-dinitrils 25 gefundene Eintopfverfahren (vgl. Abschnitt 2.3.1) konnte jetzt direkt benutzt werden, um die Reaktionsfolge 46 → 49 → 50 → 51 zum Mono-keto-dinitril erfolgreich durchzuführen (vgl. Schema 32).

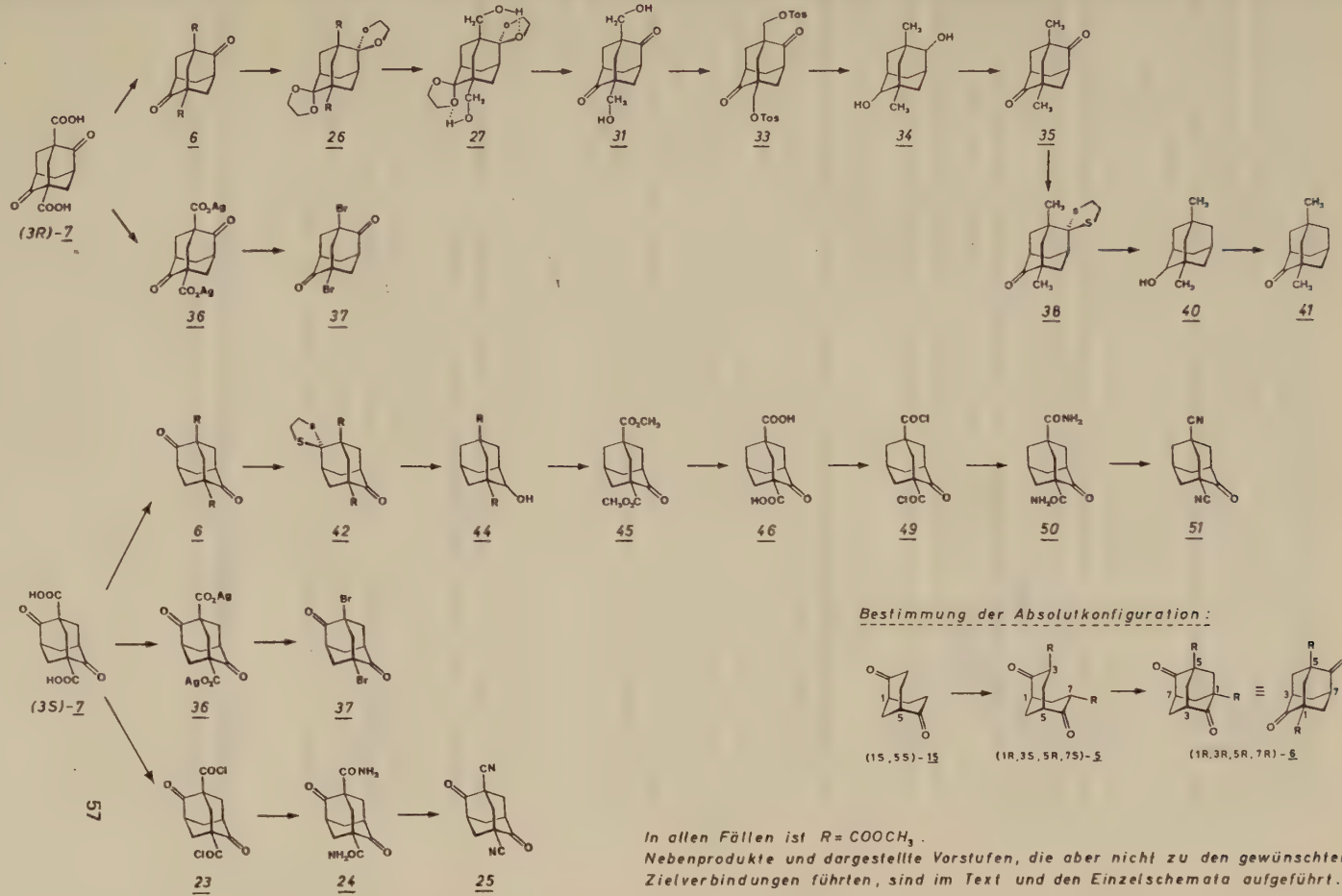
Aus der Säure 46 läßt sich mit Thionylchlorid in trockenem Benzol das Säurechlorid 49 herstellen; dessen Lösung in Benzol gibt man tropfenweise in wasserfreies, erwärmtes Benzol, das von Ammoniakgas durchströmt wird. Das dabei entstandene Amid 50 wird ohne Aufarbeitung nach Abziehen aller im Wasserstrahlvakuum flüchtigen Bestandteile zur Wasserabspaltung mit Phosphoroxidchlorid, dem einige Tropfen Pyridin zugesetzt sind, unter Rückfluß gekocht. Das Mono-keto-dinitril 51, das in einer Ausbeute von 57 % entstand (bezogen auf eingesetzte Säure 46), wird säulenchromatographisch gereinigt.

Zusammenfassung und Übersicht

Mit der Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7 und der Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure 46 sowie den entsprechenden Methylestern 6 und 45 liegen die Stammverbindungen der Gesamtsynthese vor; daraus sind die rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten Mono- und Diketo-damantane 41 und 51 sowie 25, 35 und 37 auf zum Teil längeren, aber ohne größere Schwierigkeiten verlaufenden Reaktionswegen darstellbar.

Die Racematspaltung erfolgt zwar relativ früh zu Beginn der Gesamtsynthese, sie ist allerdings problemlos durchführbar und erlaubt die Isolierung beider Enantiomeren. Die mit optisch aktivem Material erfolgten Synthesen sind in der folgenden zusammenfassenden Übersicht dargestellt, wobei alle Formelbilder die absoluten Konfigurationen wiedergeben.

Einer Auflistung aller im Verlauf der vorliegenden Arbeit hergestellten Verbindung (vgl. Seite 101) ist zu entnehmen, welche Substanzen bisher noch nicht beschrieben sind.



In allen Fällen ist $R = COOCH_3$.
Nebenprodukte und dargestellte Vorstufen, die aber nicht zu den gewünschten Zielverbindungen führten, sind im Text und den Einzelschemata aufgeführt.

2.5 Spektroskopische und chemische Eigenschaften einiger Verbindungen.

Die bicyclischen β-Ketoester 3, 4, 5 und 20 können im Gegensatz zum tricyclischen Produkt 6 die Enolform annehmen. Die NMR-Spektren zeigen durch die Absorption der Enolprotonen bei etwa $\delta = 12$ ppm eine nahezu quantitative Verschiebung des Keto-Enol-Gleichgewichts auf die Enol-Seite.
Im IR-Spektrum findet sich eine charakteristische Veränderung des Bereichs der Carbonylschwingungsfrequenz relativ zum nichtenolisierten Keto-ester 6. Dieser zeigt lediglich eine um 19 cm^{-1} geringfügig aufgespaltene Carbonylbande im üblichen Bereich für cyclische Ester (1757 cm^{-1}) und Ketone (1738 cm^{-1}). Für den enolisierten Ester 5 ist keine Keto-bande, sondern ausschließlich die Absorption der Enolform bei 1657 und 1614 cm^{-1} zu beobachten. Die anderen β-Keto-ester 3, 4 und 20 haben außer den enolisierten β-Keto-ester-struktur eine (20) oder zwei (3 und 4) weitere Carbonylfunktionen im Molekül, so daß neben den Banden für die Enolform noch die diesen anderen C=O-Gruppen entsprechend Absorptionen auftreten. Die NMR-Spektroskopie zeigt jedoch auch für diese Verbindungen eine deutliche Verschiebung zugunsten der Enolform an.

In den Massenspektren der oben angegebenen β-Ketoester finden sich die der Ketostruktur entsprechenden Fragmentierungen.

Die beiden β-Keto-amide 21 und 22 enthalten jeweils eine sekundäre Amidstruktur, die im IR-Spektrum Anlaß zu zwei Banden 1638, 1526 cm^{-1} und 1647, 1544 cm^{-1} geben; die bei höherer Frequenz entsprechen der C=O-Valenzschwingung, die bei niedrigerer der N-H-Bending-Schwingung. Für die Keto-gruppen in 2- und 6-Position sind keine Absoprtionen zu finden, was auch hier auf eine vollständige Enolisierung hinweist.

Für das 3,7-Dibrom-bicyclo [3.3.1] nonan-2,6-dion 16 ist aufgrund einer Verschiebung der C=O-Bande um 19 cm^{-1} zu höherer Frequenz im Vergleich mit Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 eine äquatoriale Anordnung der Bromliganden in α-Stellung anzunehmen.

Die Ethylenacetale 26, 27 und 30 geben im NMR-Spektrum Singluetts für die Protonen der Heteroringe. Eine Ausnahme bildet das Tosyl-acetal 28; dafür ist eine Aufspaltung von $\delta = 2$ Hz feststellbar, die der Anisotropie aufgrund der Tosylatreste zuzuschreiben ist.

Die Mono-dithio-acetal-monoketo-adamantane 38 (1,5-dimethyl-substituiert) und 42 (1,5-dicarbomethoxy-substituiert) zeigen jeweils Singuletts für die Thioacetaleinheit. Die Resonanzen der

Liganden in 1- und 5-Position erscheinen aufgrund unterschiedlicher Nachbarn (Carbonyl- und Thioacetalgruppierung) als getrennte Absoprtionen (38: $\Delta\delta$ = 11 Hz; 42: $\Delta\delta$ = 4 Hz), die im Falle identischer Nachbarn (39 bzw. 35 und 43 bzw. 6) natürlich zu einem Signal verschmelzen.
Bei den Bis-dithioacetalen 39 (1,5-dimethyl-substituiert) und 43 (1,5-dicarbomethoxy-substituiert) sieht der Spektralbereich für die Gerüstprotonen nahezu identisch aus, wobei die Signallage der Methylverbindung 39 lediglich zu höherem Feld verschoben ist.

Die 1,5-disubstituierten 2-Keto-adamantane zeigen - sofern die Liganden ^{1}H-Kerne enthalten - im NMR-Spektrum unterschiedliche Signale für die Gruppen in 1- und 5-Position: Beim Ester 45 beträgt der Unterschied der chemischen Verschiebung für die Carbomethoxy-einheiten $\Delta\delta$ = 4 Hz; die Methylgruppen der Verbindung 41 geben jeweils ein Signal mit einer Differenz von $\Delta\delta$ = 3 Hz. In den Spektren der entsprechenden 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-adamantanen 6 und 35 fallen die Signale der Substituenten erwartungsgemäß zusammen.

Alle im NMR vermessenen Mono- und Diketo-modellverbindugen zeigen für das α-Proton eine Triplettaufspaltung durch Kopplung mit den H-Atomen der benachbarten Methylengruppen. Diese ist in den Spektren der Mono-keto-adamantane wesentlich deutlicher zu beobachten als bei den Diketo-verbindungen; letztere zeigen eine Tieffeldverschiebung der Gerüstprotonensignale durch Anisotropie der zweiten Carbonylgruppe, womit das oben genannte Triplett teilweise stark überdeckt wird.

Die Nitrile 25 und 51 lassen sich am besten im IR-Spektrum durch die C≡N-Absorption bei etwa 2250 cm^{-1} nachweisen, die bei der Diketo-verbindung schwächer ausgeprägt ist als beim Monoketonitril 51.

Im IR-Spektrum des Keto-alkohols 31 findet sich die Carbonylschwingungsfrequenz bei 1720 cm^{-1}. Die Bildung von H-Brücken zur C=O-Gruppe scheint hier geringere Bedeutung zu haben, zumal das Maximum der OH-Valenzschwingung (3580 cm^{-1}) relativ hoch liegt. Diese Absorption ist bei der entsprechenden acetalisierten Verbindung 27 um etwa 100 cm^{-1} zu tieferen Frequenzen verschoben, was auf das Vorliegen von stärkeren H-Brücken hindeutet; wegen der günstigen Geometrie sind diese wahrscheinlich vom intramolekularem Typ zu jeweils einem der Acetal-Sauerstoffatome gerichtet.

Im UV-Spektrum tritt die $n \rightarrow \pi^*$-Bande entsprechend dem elektrisch dipolverbotenen Übergang im Carbonylchromophor mit einem ε-Wert auf, der bei den Modellverbindungen I und II je nach

Lösungsmittel zwischen 21 und 39 liegt. Die teilweise geringen Extintionen der Banden des $n \rightarrow \pi^*$-Übergangs bei den in Alkohol vermessenen Verbindungen, die im Falle der Nitrile 25 und 51 keine eindeutige Festlegung des Maximums zulassen, werden im CD-Teil (vgl. Kapitel 3.1) erklärt.

Da sich bei den Mono- und Diketo-adamantanen I und II im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$-Bande ein relativ geringer CD ergibt, sind auch die gemessenen spezifischen Drehwerte erwartungsgemäß klein. Bei dem Bromid 37 und dem Nitril 25 ist die Konzentration der gesättigten Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln zu gering um verläßliche Drehwerte registrieren zu können. Aus dem gleichen Grund ist für 37 ein nur mäßig gutes und für 25 gar kein NMR-Spektrum angegeben.

Bei dem größten Teil der in der vorliegenden Arbeit hergestellten Verbindungen handelt es sich um kristalline Substanzen, die sich größtenteils ohne Konsistenzveränderung an der Luft aufbewahren lassen.

Das bicyclische Diketon 15 sowie sein Mono-carbomethoxy-substituiertes Produkt 20 zersetzen sich bei längerem Stehen, wohingegen sich der Diketo-diester 5 als stabil erweist. Eine gaschromatische Analyse dieser drei Produkte ist wegen der dabei erhöhten Tendenz zur Bildung von Zersetzungsprodukten (bei 5 und 20 durch Decarboxylierung) nicht möglich.

Gleiches gilt für die bicyclischen Di- und Tetra-bromide 16 und 17, die bei Raumtemperatur einer langsam stattfindenden Bromwasserstoffabspaltung zu unterliegen scheinen.

Die meisten der tricyclischen Verbindungen, besonders die Modellsubstanzen I und II sublimieren bei erhöhter Temperatur. Um die dadurch erschwerte Bestimmung von Schmelzpunkten durchführen zu können, wurden alle Proben (bicyclisch und tricyclisch) im zugeschmolzenen Rohr vermessen. Die Sublimation als Reinigungsmethode läßt sich besonders im Falle der schwerlöslichen Verbindungen 25 und 37 gut anwenden.

Bis auf den CD und die Drehwerte sind die für das Racemat und das Enantiomere einer Verbindung gemessenen spektroskopischen Daten identisch; bei den Schmelzpunkten ergeben sich erwartungsgemäß Unterschiede, die bei dem Diketo-mono-ester 20 so groß sind, daß das Racemat als kristallines Material, die optisch aktive Komponente jedoch als Öl anfällt.

Besonders erwähnenswert ist die hohe Flüchtigkeit des als farbloses Öl auffallenden 1,5-Dimethyl-2-keto-adamantans 41, das mit seinem intensiven, champherartigen Geruch an 2-Adamantanon erinnert. Bei der Isolierung von 41 sollten die Bedingungen am Rotationsverdampfer möglichst milde sein.

Die entsprechende Diketo-verbindung 35 ist kristallin, schmilzt oberhalb 150°C und ist nahezu geruchlos.

3. Diskussion der CD-Spektren von knotenflächensubstiutuierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantanen.

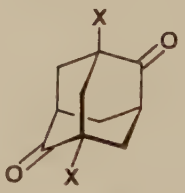
Zunächst werden die CD-Spektren der Modellverbindungen vom Typ I und II kurz phänomenologisch beschrieben und tabellarisch zusammengefaßt (Kap. 3.1.). Daran schließt sich die gemeinsame Behandlung der 1,5-disubstituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantane nach den algebraischen Aspekten von E. Ruch an (Kap. 3.2.). Bei dem Versuch einer Interpretation der CD-Spektren unter Anwendung der qualitativen MO-Theorie (Kap. 3.3) werden Monoketo- und Diketo-verbindungen getrennt behandelt. Nach der Untersuchung auf Vicinaleffekte (Kap. 3.4) folgt eine Betrachtung des CD der bicyclischen β-Keto-ester 5 und 20 (Kap. 3.5). Eine Auswahl graphisch dargestellter CD-Spektren schließt den theoretischen Teil ab (Kap. 3.6).

3.1. CD-Spektren der Modellverbindungen: 1,5-Disubstituierte 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantane.

Folgende Übersicht zeigt die Modellverbindungen, worauf sich die Interpretation der CD-Spektren in den kommenden Kapiteln bezieht. Wellenlängen und $\Delta\varepsilon$-Werte im Maxiumum der gemessenen CD-Kurven sind für den Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Absorption tabellarisch auf den beiden folgenden Seiten dargestellt. Weitere CD-Daten (Feinstruktur) sind der graphischen Spektrendarstellung und dem experimentellen Teil zu entnehmen.

X = $COOCH_3$
X = COOH
X = CH_3
X = CN

I: 3R bzw. 3S



X = $COOCH_3$
X = COOH
X = CH_3
X = CN
X = Br

II: 3R bzw. 3S

Abb. 33: Optisch aktive, knotenflächensubstituierte Mono- und Diketo-Modellverbindungen I und II. Die absoluten Konfigurationen (3R) bzw. (3S) sind für die jeweiligen Substituenten aus den Tabellen 34 und 35 zu entnehmen.

Der CD für die von Djerassi et. al. [19] untersuchte Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure und deren Methylester (I : X = COOH und $COOCH_3$) findet sich in der vorliegenden Arbeit größenordnungsgemäß bestätigt. Relativ dazu zeigen die rotationssymmetrisch 1,5-disubstituierten 2-Keto-adamantane im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Carbonylbande sowohl einen kleineren (I : X = CH_3) als auch einen überraschenderweise größeren, etwa verdoppelten Cotton-Effekt (I : X = CN).

Die gleich Tendenz ist bei den 1,5-disbustituierten 2,6-Diketo-adamantanen II mit den Gruppen X = COOH, $COOCH_3$ und den rotationssymmetrischen Liganden X = CH_3, CN, Br zu beobachten: in der Mono- und Diketo-serie ist der CD jeweils für die methylsubstituierte Verbindung am geringsten, bei den Nitrilen ergeben sich die größten Effekte; in etwa läßt sich der CD für die Mono- und Diketo-ester als Mittelwert ansehen.*

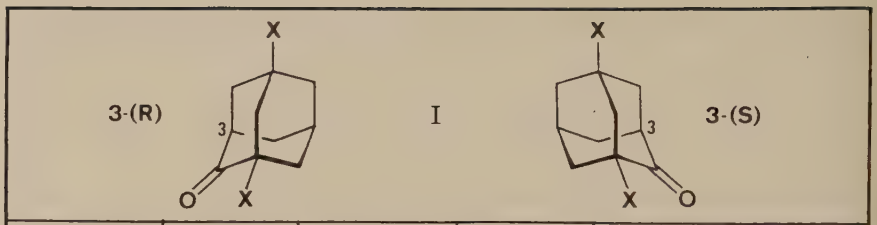
Erstaunlichstes Ergebnis - neben dem auch für rotationssymmetrisch substituierte Verbindungen meßbaren CD - ist die für das 1,5-Dibrom-adamanten-2,6-dion (3S)-37 zu beobachtende Vorzeichenumkehr des Cotton-Effekts innerhalb der Reihe der (3S)-konfigurierten Verbindungen, die in allen verwendeten Lösungsmitteln auftritt.

Alle CD-Spektren der im Schema 33 aufgeführten Ketone zeigen im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Absorption eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Bandenfeinstruktur, die sich beim Übergang von polaren zu unpolaren Lösungsmitteln verdeutlicht. Dies ist bei den methylsubstituierten Mono- und Diketo-adamantanen (3R)-41 und (3R)-35 besonders gut zu beobachten; in Cyclohexan bildet sich eine Feinstruktur heraus, die zwei Schwingungsserien erkennen läßt. Bei wiederholter Aufnahme der CD-Spektren von 35 und 41 mit kleinster spektraler Schlitzbreite, hoher Empfindlichkeit und entsprechender Zeitkonstante konnte eine ausreichende Auflösung erzielt werden. Beide Serien sind um etwa 477 cm^{-1} gegeneinander verschoben. Der Linienabstand beträgt im Mittel 1123 cm^{-1} für die längerwellige und 1085 cm^{-1} für die kürzerwellig liegende Serie.

Tieftemperaturaufnahmen, die eine deutlichere Feinstruktur ergeben können, scheiterten leider an der schlechten Löslichkeit von 35, das bereits bei -20°C auch aus verdünnter Lösung auszukristallisieren beginnt. Auch die Versuche, das Bromid (3S)-37 und das Nitril (3S)-25 zu vermessen, mußten aus denselben Gründen aufgegeben werden.

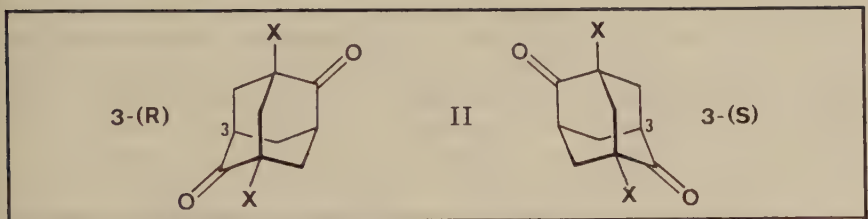
---

* Der direkte Vergleich des CD von entsprechend substituierten Mono- und Diketonen ist in einem besonderen Abschnitt über Vicinaleffekte (Kap. 3.4) behandelt.



Liganden	Chiffre	Lösungsmittel	λ [nm]	σ [cm^{-1}]	$\Delta\varepsilon_{max}$
$X=COOCH_3$[a]	(3S)-45	Acetonitril	299.1	33434	+0.060
		Methanol	299.1	33434	+0.056
		Dioxan	300.1	33322	+0.028
$X=COOH$[b]	(3S)-46	Acetonitril	298.5	33501	+0.058
		Methanol	298.1	33546	+0.032
		Dioxan	299.2	33422	+0.014
$X=CH_3$	(3R)-41	Acetonitril	299.8	33356	−0.023
		Ethanol	294.6	33944	−0.020
		Cyclohexan	304.2	32873	−0.024
$X=CN$	(3S)-51	Acetonitril	298.2	33535	+0.119
		Ethanol	300.1	33322	+0.012
		Dioxan	299.8	33356	+0.085

Tabelle 34: $\Delta\varepsilon_{max}$-Werte von 1,5-disubstituierten 2-Keto-Adamantanen; $\Delta\varepsilon_{max}$ hat die Dimension l/mol · cm. Die mit a und b gekennzeichneten Substanzen sind ohne Kenntnis der Absolutkonfiguration bereits vermessen worden[19]. Dabei ergaben sich beispielsweise in Acetonitril die Werte a: λ_{max} = 297 (-0.046) und b: λ_{max} = 295 (-0.038), die aus $[\Theta]_{max}$-Daten hier umgerechnet worden sind.



Liganden	Chiffre	Lösungsmittel	λ[nm]	σ[cm⁻¹]	$\Delta\varepsilon_{max}$
X=COOCH3	(3S)-6	Acetonitril	299.0	33445	+0.093
		Methanol	299.5	33389	+0.068
		Dioxan	299.9	33344	+0.056
X=COOH	(3S)-7	Ethanol	299.2	33422	+0.023
		Dioxan	300.0	33333	+0.036
X=CH3	(3R)-35	Acetonotril	300.3	33300	–0.044
		Ethanol	295.0	33898	–0.040
		Cyclohexan	304.5	32841	–0.064
X=CN	(3S)-25	Acetonitril	299.4	33400	+0.201
		Ethanol	299.7	33367	+0.042
		Dioxan	300.9	33234	+0.141
X=Br	(3S)-37	Acetonitril	301.4	33178	–0.155
		Dioxan	302.2	33091	–0.136

Tab. 35: $\Delta\varepsilon_{max}$-Werte von 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-Adamantanen. $\Delta\varepsilon_{max}$ hat die Dimension l/mol · cm.

Für die Modellsubstanzen I und II mit einander gleichen Liganden lassen sich Vicinaleffekte berechnen, die in Kapitel 3.4 den Meßwerten für die Adamantandione gegenübergestellt sind. Dabei zeigen sich besonders große Abweichungen für die in Alkohol vermessenen Substanzen. Die Vermutung auf eine in diesen Fällen stattfindende partielle Acetalisierung läßt sich durch CD-Messung am Beispiel des Keto-dinitrils 51 bestätigen:

Stellt man nach der Aufnahme des Spektrums in Ethanol (mit erhöhter Registriergeschwindigkeit) die Wellenlänge konstant auf das Maximum ein (300 nm), läßt sich eine langsam erfolgende, kontinuierliche Abnahme des $\Delta\varepsilon_{max}$-Wertes beobachten. Ist das Maximum auf etwa 2/3 des Ausgangsbetrags gesunken, wird der Lösung ein Tropfen Trifluoressigsäure zugesetzt; die dabei erfolgende Katalyse der Acetalisierung zeigt sich bei weiterer Registrierung der maximalen Absorption durch einen exponentiellen Abfall bis fast auf die Nullinie.
Für den Diketo-diester 6 erfolgte eine ähnliche Untersuchung, bei der die Substanz erst in Acetonitril vermessen und dann unter Konstanthaltung der Wellenlänge des Maximums (300 nm) sowie Zusatz mehrer Tropfen Methanol fortlaufend registriert wird. Dabei zeigt sich auch bei wiederholter Zugabe von Methanol und von Trifluoressigsäure keine Abnahme des CD. Die hier offenbar ausbleibende Acetalisierung läßt sich auch aus dem in Methanol vermessenen UV-Spektrum ablesen, woraus ein für den $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang üblicherweise auftretender ε-Wert von 37 zu berechnen ist. Demgegenüber ist für das oben erwähnte Mono-dinitril 51 bei UV-spektroskopischer Untersuchung in Alkohol kein entsprechendes Maximum zu beobachten.

In diesem Zusammenhang soll noch kurz über den CD der nicht rotationssymmetrisch substituierten Keto-Verbindung 31 berichtet werden. Für diesen Keto-Alkohol 31 war eine teilweise Acetalisierung zunächst die Erklärung für die entgegengesetzten Vorzeichen der Cotton-Effekte in Ethanol und Acetonitril (es ergeben sich in beiden Fällen geringe $\Delta\varepsilon$-Werte: in Ethanol: $\lambda(\Delta\varepsilon)$ = 286.8 (-0.010) und 315 (+0.003); in Acetonitril: $\lambda(\Delta\varepsilon)$ = 305.4 (+0.016). Die nach beiden oben beschriebenen Verfahren erfolgte Untersuchung auf partielle Acetalbildung hatte ein negatives Ergebnis, das sich durch UV-Messung $\lambda(\varepsilon)$ = 287 (38) bestätigen läßt.
Als anderes Argument für die bei 31 in Ethanol zu beobachtende Vorzeichenumkehr kommt die mögliche Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Betracht, die Ursache für das Zustandekommen von Oktantenbeiträgen sein können.

3.2. Behandlung von knotenflächen-substituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantan-derivaten nach der Ruch'schen Theorie.

Der für die Verbindung des Types I und II registrierte Circulardichroismus dürfte nach der durch empirische Untersuchungen entwickelten Oktanenregel für Ketone [1a] nicht auftreten, weil sich im Oktantendiagramm alle Beiträge zum Cotton-Effekt kompensieren. Auch die auf der Quantenmechanik basierenden Theorie des CD[70-74], vermögen die gemessenen chiroptischen Daten der 1,5-disubstituierten Mono- und Diketo-Adamantane nicht zu erklären.

So führt die Polarisierbarkeitstheorie zu einem Ausdruck für die Rotationsstärke von Ketonen mit chiraler dritter Sphäre [15b, 15d], der die Koordinaten x, y und z der Substituenten enthält, die für die optische Aktivität verantwortlich sind. Befindet sich nun ein Substituent in einer Knotenfläche, so tritt eine Koordinate mit dem Wert Null als Faktor auf und die Rotationsstärke muß verschwinden.

Auch die nach der qualitativen MO-Theorie [4] durchführbare Behandlung der Modellsubstanzen I und II liefert dasselbe Resultat:
Die Einelektronentheorie ergibt dabei unter Berücksichtigung der intrachromophoralen Mischung von Momenten eine Rotationsstärke Null, wenn die positive Restladung durch eine Substituentenverteilung erzeugt wird, bei der Liganden in Knotenflächen befinden. Nähert sich die positive Ladung lediglich einer Knotenfläche an, sind keine verläßlichen Aussagen bezüglich der Größe und des Vorzeichens von R nach der Oktantenregel möglich, weil zusätzliche Knotenflächen [1f] oder sogar 'Enklaven' [1g] berücksichtigt werden müssen.
Die in der Polarisierbarkeitstheorie betrachtete interchromophorale Induktion eines Moments in den für die Chiralität verantwortlichen Substituenten, ergibt für die Ketone I und II einen elektrischen Übergangsdipol, dessen Schwerpunkt in eine Knotenfläche zu liegen kommt. Der Radiusvektor, der zu dem Moment weist, enthält demzufolge eine Komponente (und zwar die, die die Knotenfläche in der der Substituent liegt, nicht aufspannt) mit dem Wert Null; wenn gerade diese Komponente des induzierten Moments zum Aufbau der Rotationsstärke 'gestohlen' werden muß, resultiert R=O.

3.2.1 Transitivitätsbereiche

Die Substituenten der Ketoadamantane I und II gehören je einem Transitivitätsbereich an, der jeweils aus n = 2 Gerüstplätzen besteht. Bezüglich des Ligandensortiments und der Ligandenverteilung sind beide Transivitätsbereiche identisch: gleiche Liganden besetzen gleiche Positionen relativ

Transitivitätsbereiche von Liganden am Adamantanon. Zwei Transitivitätsbereiche bestehen aus jeweils n=4 Ligandenplätzen (— und ▬); drei Transivitätsbereiche bestehen aus jeweils n=2 Ligandenplätzen (schwach und stark punktiert sowie strichliert).

zu jedem der beiden Chromophore. Jeweils von einer Carbonylgruppe aus betrachtet, liegen die α-Substituenten in der C=O-Ebene, während die γ-Liganden jeweils senkrecht dazu angeordnet sind. Die orthogonale Orientierung beider C=O-Gruppen ist Ursache dafür, daß die Substituenten in sich einander entsprechenden Spiegelebenen liegen.
Befindet sich nur ein Chromophor im Molekül, wobei es aus Symmetriegründen unerheblich ist, welche C=O-Gruppe reduziert wird, gehören die Liganden ebenfalls zwei Transitivitätsbereichen an, die sich durch die Ligandenordnung relativ zur C=O-Gruppe unterscheiden: Ein Ligand liegt in der C=O-Ebene (→ α), der andere senkrecht dazu (→ γ).
Die Chiralitätsordnung beträgt für beiden Transivitätsbereiche O = 1, sowohl für die Diketo- als auch die Mono-keto-verbindungen. Nach der algebraischen Theorie [10, 11] ist in beiden Fällen eine Sektorregel zu erwarten, deren symmetriebedingte Form sich aufgrund der Zugehörigkeit der synthetisierten Modellsubstanzen zur Punktgruppe C_{2v} mindestens als eine Quadrantenregel ergibt. Der aus Symmetriegründen minimal gültige Regeltyp für den CD läßt sich nach der Schellmann'schen Behandlung [75] herleiten, indem die Spiegelebenen des Chromophors zu Knotenflächen der Sektorregel 'avancieren'.

Experimentell wird für Ketone eine Oktantenregel gefunden[5]. Sofern sich alle den Chromophor umgebenden Atome und Bindungen in den hinteren Sektoren des Oktantendiagramms befinden, ist eine Behandlung nach der Quadrantenregel ausreichend.
Gemäß der im Einleitungskapitel 1.1 gegebenen Definition resultiert für 1,5-disubstituierte 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantane nach beiden Regeltypen eine Rotationsstärke von Null. Der im Gegensatz zu dieser Voraussage trotzdem auftretende CD zeigt, daß die Oktantenregel für die Modellverbindungen I und II in ihrer bisherigen Form nicht ohne weiteres beibehalten werden kann; deshalb wird im folgenden die Wechselwirkung zwischen den Substituenten * als ein mögliches Kriterium zur Erklärung des CD von knotenflächen-substituierten Keto-adamantan-derivaten herangezogen. Ausgangspunkt dafür bilden die von E. Ruch aufgestellten Chiralitätsfunktionen für C_{2v}-symmetrische Molekülklassen.

* (deren Verteilung auf das Adamantan-Gerüst Ursache für die Chiralität der Moleküle ist)

3.2.2 Ligandenwechselwirkungen

Die von E. Ruch im Rahmen seiner algebraischen Theorie[10] erkannten Notwendigkeit zur Verwendung qualitativ vollständiger Chiralitätsfunktionen [11, 12, 76, 77] bei Chiralitätsbeobachtungen, läßt sich anhand des CD der Modellverbindungen I und II anschaulich erklären.
Die qualitativ vollständige Chiralitätsfunktion nach dem 2. Näherungsverfahren [11] hat für Derivate der Symmetrie C_{2v} folgendes Aussehen:

$$\tilde{X}_{(C_{2v})} = \underbrace{\omega_1 - \omega_2 + \omega_3 - \omega_4}_{\tilde{X}_i} + \underbrace{\omega'_{1,2} + \omega'_{2,3} + \omega'_{3,4} + \omega'_{4,1}}_{\tilde{X}_{i,j}} \qquad (36)$$

Hierin bedeutet der Teil $\tilde{X}_i$ (der aus ω-Funktionen besteht, die jeweils nur von einem Liganden abhängen) anschaulich, daß man in die Oktantenprojektionen der Carbonylverbindung die Spiegelebenen des Chromophors einzeichnet, und den CD aus Beiträgen von Molekülteilen zusammensetzt, die in die erhaltenen Sektoren hineinragen. Die Anwendung auf die Verbindungen der Gruppe I und II führt dabei zu dem Wert $\tilde{X}_i = 0$, weil die Liganden in Knotenflächen liegen, und sich die Beiträge der in die Sektoren ragenden Atome und Bindungen des Adamantangerüsts kompensieren ($\omega_i \equiv 0$).
Da aber ein CD gemessen werden konnte, muß die Chiralitätsfunktion $\tilde{X}_{(C_{2v})}$ einen Wert ungleich Null besitzen, was nach den obigen Überlegungen nur dann möglich ist, wenn $\tilde{X}_{i,j} \neq 0$ ist. Dieser Teil der Chiralitätsfunktion ist zur Erfüllung der qualitativen Vollständigkeit aufgrund der algebraischen Theorie notwendig und findet sich jetzt experimentell bestätigt. Wie aus (36) ersichtlich ist, besteht $\tilde{X}_{i,j}$ aus ω-Funktionen, die jeweils von zwei Liganden gleichzeitig abhängen, d.h. daß der für die rotationssymmetrisch substituierten Verbindungen I und II gemessene CD auf eine gegenseitige Wechselwirkung von Liganden zurückführbar sein muß.

Aufgrund der zu berücksichtigen Wechselwirkung zwischen Substituenten in Knotenflächen hat Ruch in der theoretischen Behandlung für C_{2v}-Derivate zwei verschiedene Chiralitätsfunktionen abgeleitet, die in Abhängigkeit von der Ligandenverteilung auf die Gerüstplätze zu benutzen sind: Die Chiralitätsfunktionen (37) und (36) für C_{2v}-symmetrische Molekülklassen (nach dem 1. bzw. 2. Verfahren) gelten bei einer Substitution des Adamantan-Gerüsts gemäß Abb. 37a; der verkürzte Ansatz $X = f(\lambda_i^q)$ beschreibt das sogenannte Quadrantenverhalten, nach dem Liganden in aneinandergrenzenden Sektoren Beiträge von entgegengesetzem Vorzeichen liefern. Darüber hinaus auftretende Glieder λ_i' erfüllen die Bedingung der qualitativen Vollständigkeit.
Liegen Substituenten in Knotenflächen gemäß Abb. 37 b, können keine Quadrantenbeiträge erbracht werden; der Ausdruck für den verkürzten Ansatz muß also identisch verschwinden und

a)

$\mathcal{X}$ = Chiralitätsfunktion nach dem 1. Verfahren

$\tilde{\mathcal{X}}$ = Chiralitätsfunktion nach dem 2. Verfahren

ANSÄTZE :	QUALITAT. VOLLSTÄNDIG	VERKÜRZT
	$\mathcal{X} = f(\lambda_i^q, \lambda_i')$ (37)	$\mathcal{X} = f(\lambda_i^q)$
	$\tilde{\mathcal{X}} = f_{(\omega_i, \omega_{i,j}')} \triangleq$ (36)	$\tilde{\mathcal{X}} = f(\omega_i)$

b)

$\mathcal{X} = f(\lambda_i, \lambda_i', \lambda_i'')$ $\quad f(\lambda_i^q) \equiv 0$

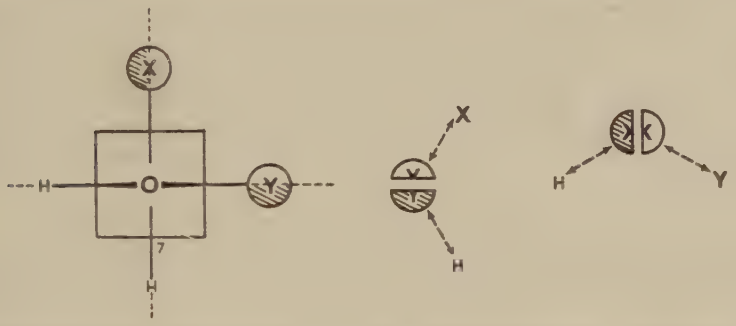
$\tilde{\mathcal{X}} = f(\omega_{i,j}, \omega_{i,j}', \omega_{i,j,k}'')$ $\quad f(\omega_i) \equiv 0$

Abb. 37: Chiralitätsfunktionen nach dem 1. und 2. Näherungsverfahren für unterschiedliche Gerüstsubstitutionen von Derivaten mit C_{2v}-Symmetrie. Die expliziten Formen der einzelnen Gleichungen sind der Literatur (Zitat 11) zu entnehmen.

die Chiralitätsfunktion besteht nur noch aus solchen Termen, die eine gleichzeitige Abhängigkeit von *zwei* oder *mehreren* Liganden beschreiben. Dies wird deutlich durch die bei einer Knotenflächensubstitution neu auftretenden Parameter λ_i'' bzw. $\omega_{i,j,k}''$, die die Wechselwirkungen von Liganden berücksichtigen.

Diese Betrachtungsweise ist bei der empirischen Formulierung der Oktantenregel [1a] nicht einbezogen, so daß sie zur Erklärung der Cotton-Effekte von I und II versagen muß. Läßt man als Modifizierung die Ligandenwechselwirkung zu, kann der CD qualitativ auf folgende Weise erklärt werden:

Für alle Verbindungen mit Substituenten, die Rotationssymmetrie aufweisen, ist deren symbolische Darstellung als Kreise gerechtfertigt. Es wird also ein starres Gerüst mit Kugeln anstelle von Liganden betrachtet; dieses Gebilde wird nach Ruch [71] Standardmodell genannt und soll zur Erläuterung des theoretischen Sachverhatls dienen. Die Knotenflächen teilen beide Kugeln in zwei gleich große Hälften*, von denen jeweils eine zur besseren optischen Unterscheidung schraffiert ist.



Die Untersuchung auf Gleichwertigkeit beider Halbteile eines Liganden bezüglich der Nachbarschaft zum jeweiligen anderen Substituenten und zum näher gelegenen H-Atom ist in obiger Abbildung dargestellt. Die obere Hälfte von Y liegt nahe der Gruppe X und fern dem H-Atom an C(7); demgegenüber liegt die untere Hälfte von Y dem Substituenten X fern und dem Nachbar-H-Atom nahe. Die beiden Hälften von Y sind also nicht gleichwertig bezüglich der räumlichen Anordnung relativ zu den übrigen Atomen in Knotenflächen. Analoges gilt für die beiden Halbteile von X. Diese Argumentation behält auch dann ihre Gültigkeit, wenn X und Y identisch sind.

Zieht man diese Wechselwirkung von Substituenten in Betracht, ergeben sich geringfügige Unterschiede in der räumlichen Wechselbeziehung, die den CD beeinflussen können. Ein dabei über den Raum wirkender Mechanismus dürfte wegen zu großer Distanz auszuschließen sein; allerdings ergibt sich aus der besonderen Geometrie des Adamantan-Gerüsts folgender Ansatzpunkt zur Erklärung des CD:

---

*Ein Analogbeispiel in anderem Zusammenhang stellt die von Dewar et. al [79] bei quantenmechanischen Berechnungen getroffene Vereinfachung dar, bei der ein ungepaartes Elektron ersetzt wird durch das Bild zweier Halbelektronen mit entgegengesetztem Spin.

Aufgrund der hohen Symmetrie des Adamantansystems (Punktgruppe T_d) nehmen die Bindungen, die zwischen den beiden Substituenten liegen, die Gestalt einer planaren Zick-Zack-Kette ein, die man auch als planare 'W'-Struktur bezeichnet (vgl. folgendes Kapitel). Bei einer Vielzahl von Steroid-ketonen stellte man fest [80], daß zwischen Gruppen, die über eine solche Struktur miteinander in Verbindung stehen, Wechselwirkungen möglich sind, die bis über sechs Bindungen reichen können. Derartige gegenseitige Beeinflussungen von Gruppen können auch im Fall der Verbindungen I und II nach einem analogen Mechanismus möglich sein; die Voraussetzung einer planaren 'W'-Struktur von Bindungen zwischen den Substituenten in 1- und 5-Position sind am Adamantan-Gerüst aufgrund der starren Konformation in idealer Weise erfüllt.

Eine derartige Betrachtungsweise unterstützt das oben beschriebene Auftreten eines CD auf der Basis einer Wechselwirkung zwischen den in Knotenflächen liegenden Liganden nach Ruch. Mit den Ruch'schen Folgerungen stehen die Ergebnisse einer Arbeit von Richardson und Yeh [81] im Einklang, die auf der Grundlage der Einelektronentheorie eine Störungsrechnung 2. Ordnung durchführten und für knotenflächensubstituierte Adamantanone theoretisch zu einem nicht verschwindenden CD gelangten aufgrund der Wechselwirkung von Liganden untereinander und mit dem Chromophor.

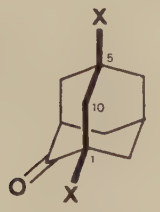
Eine nachfolgende halbtheoretische Erklärung des Zustandekommens eines Cotton-Effekts durch die Wechselwirkung der am Adamantan-Gerüsts gebundenen Spezies läßt sich unter Zuhilfenahme der qualitativen MO-Theorie [4] durchführen. Dabei werden einige aus der Gruppentheorie stammende Beziehungen und Rechenvorschriften benutzt; deren Anwendung auf die zu analysierenden Mono- und Diketo-adamantane I und II ist explizit (mit entsprechenden Texthinweisen) in den Anhängen aufgeführt, um die Übersichtlichkeit des folgenden Kapitels nach Möglichkeit zu gewährleisten.

3.3 Interpretation der CD-Daten nach der qualitativen MO-Theorie.

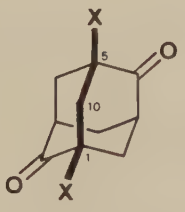
Der $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang im Carbonylchromophor ist elektrisch dipolverboten, es existiert jedoch ein magnetisches Übergangsmoment $\vec{m}$ in Richtung der C=O-Bindung. Damit eine von Null verschiedene Rotationsstärke auftritt, muß ein μ_z 'gestohlen' werden. Dies kann intramolekular aus dem $\pi \longrightarrow \pi^*$-Übergang, einem Rydberg-Übergang oder aus einem $n \longrightarrow \sigma^*$-Übergang erfolgen, wobei ersterer am wahrscheinlichsten ist [4].

Bei den zu untersuchenden 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantan-verbindungen ist die Chiralität der Moleküle auf die Besetzung der Brückenkopfpositionen eins und fünf mit beliebigen Substituenten X zurückzuführen. Deren Verbundenheit über die Sequenz X-C(5)-C(10)-C(1)-X bewirkt,

daß die Chromophororbitale durch das σ-Orbitalsystem dieser Bindungsfolge chiral gestört werden.



3R-I

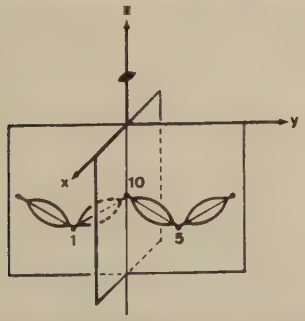


3R-II

3.3.1 1,5-disubstituierte 2-Keto-adamantan-derivate.

Macht man die in obiger Abbildung hervorgehobene σ-Bindungsstruktur für das Mischen der n- und π-Chromophororbitale verantwortlich, muß das diesen Orbitalen energetisch nächstliegende σ-Molekülorbital des Fragments X-C(1)-C(10)-C(5)-X bestimmt werden. Für die methylsubstituierte Verbindung (3R)-41 kann dies leicht durch eine Behandlung nach den Regeln der Gruppentheorie [82] erfolgen.

Dazu wird die planare Zick-Zack-Kette als aus dem Adamantan-Gerüst isolierte Bindungsfolge betracht; deren Symmetrie-Elemente bilden die Punktgruppe C_{2v}. Entsprechend den vier Bindungen gibt es vier σ-Atomorbitale, die sich zu vier σ-Molekülorbitalen kombinieren lassen müssen. Deren Darstellung $\Gamma(\sigma)$ ergibt sich durch Anwendung der Symmetrie-Elemente auf die vier Bindungsorbitale (vgl. Abb. 38), wobei man untersucht, wieviele davon in sich überführt werden.



C_{2v}	I	C_2	σ_v	σ_v'
A_1	1	1	1	1
A_2	1	1	-1	-1
B_1	1	-1	1	-1
B_2	1	-1	-1	1

$$\Gamma_{(\sigma)} = (4, 0, 0, 4)$$

Abb. 38: Isolierte Bindungsfolge X-C(1)-C(10)-C(5)-X.

Die Reduktion dieser Darstellung nach der Burnside-Formel führt zu dem Ergebnis, daß sich $\Gamma_{(\sigma)}$ als formale Summe der irreduziblen Darstellungen A_1 und B_2 zusammensetzt. Das bedeutet: Zwei σ-MO transformieren sich wie a_1, die beiden verbleibenden wie b_2.
Neben dem Aussehen dieser Molekülorbitale interessiert nun, welches σ-MO den höchsten Energieinhalt aufweist und damit den Chromophororbitalen n und π in deren energetischen Lage am nächsten kommt. Dabei ist es notwendig zu wissen, wie die Phasenvorzeichen in den vier σ-MO verteilt sind. Dies kann (da die Symmetrieeigenschaften der MO durch die Reduktion nach Burnside bekannt sind) durch Ausprobieren und Ordnen der erhaltenen Orbitale nach steigender 'Knotenflächenzahl' erfolgen. Zur mathematischen Behandlung läßt sich wieder die Gruppentheorie heranziehen: Der dort definierte Projektionsoperator [83] gestattet es durch Anwendung der Symmetrieoperationen auf die Bindungsorbitale Wellenfunktionen der gesuchten σ-Molekülorbitale obiger isolierter Bindungsstruktur zu generieren, die Lösungen der Schrödinger-Gleichung sind. Beim Vorgehen nach diesem Verfahren resultiert neben drei anderen das Molekülorbital σ_4 (vgl. Abb. 39 unten und Anhang A); das diesem energiereichsten besetzten σ-Orbital entsprechendes Niveau nähert sich dem Orbitalsystem der Carbonylgruppe am stärksten an. Deshalb ist σ_4 für die Mischung von π- und n-Orbital maßgeblich, indem es deren relative Phasenvorzeichen determiniert; dabei ist die Schraffur so vorzunehmen, daß sich zwischen den Orbitalen π und σ_4 sowie n und σ_4 jeweils ein Phasensprung, also eine ungünstige Kombination ergibt. Die Begründung dafür ist, daß n- und π-Orbital der Carbonylgruppe jeweils energetisch höher (ungünstiger) liegen als das σ_4-Orbital.

Bei dem nach der eben beschriebenen Methode vorzunehmenden Mischung der Chromophororbitale resultieren aus den Orbitalen n und π die modifizierten Niveau n'' und π'' (vgl. Abb. 39). Da die Mischung schrittweise durchgeführt werden darf, entwickelt sich das Molekülorbital

π' indem π so schraffiert wird, daß eine Knotenfläche zwischen dem p-Orbital des Carbonyl-Kohlenstoffs und dem σ-Atomorbital der Bindung C(1)-C(10) aufgebaut wird,

n' indem eine negative Überlappung zwischen dem σ-Orbital der α-Substituentenbindung und der rechten Hälfte des n-Orbitals vorliegen muß; somit ist die dem α-Substituenten abgewandte Seite des n-Orbitals zu schraffieren,

π'' u. n'' durch die Wechselwirkung von π' und n', so daß einmal die energieärmere ($\longrightarrow \pi''$) und einmal die energiereichere, ungünstige Kombination ($\longrightarrow n''$) resultiert.

Das hergeleitete modifizierte Orbital n'' steht nun für den $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang zur Verfügung. Wie immer man auch die Phasenvorzeichen für π^* wählt, es resultiert bei der Bildung von $n'' \otimes \pi^*$ immer eine antiparallele Orientierung der Pfeile für das elektrische und magnetische Übergangsmoment; damit folgt für die in Abb. 40 gezeichnete absolute Konfiguration ein *negativer* Cotton-Effekt im Bereich des $n \longrightarrow \pi^*$-Übergangs.

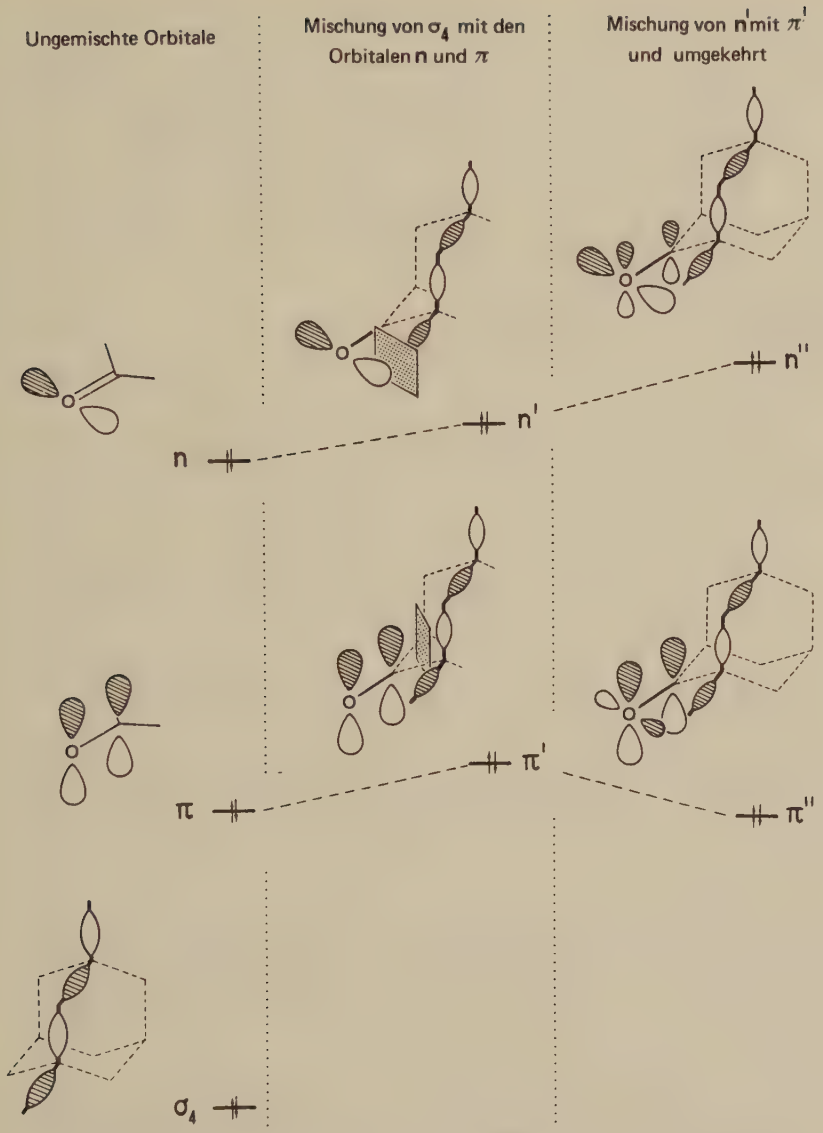


Abb. 39: Entwicklung der modifizierten Orbitale n'' und π'' durch schrittweise Michung mit σ_4.

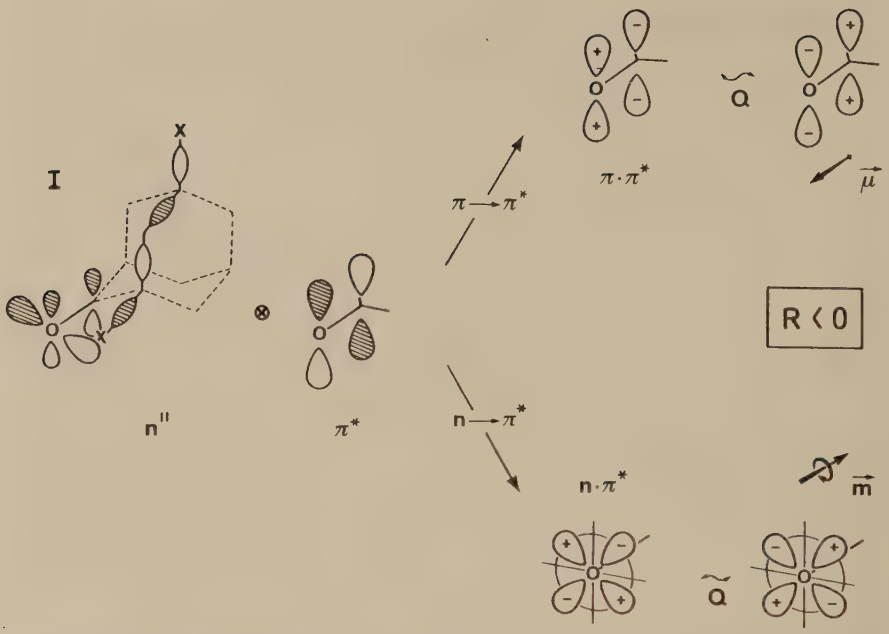


Abb. 40: Herleitung der relativen Richtung von elektrischem und magnetischem Übergangsmoment für 1,5-disubstituierte Mono-keto-adamantane I.

Diese Herleitung des CD steht im Einklang mit dem für die Mono-keto-adamantane I (X = CH_3 und CN) gemessenen chiroptischen Daten. Das gleiche gilt für die nicht rotationssymmetrisch substituierten Verbindungen I (X = COOH und COOR), die ebenfalls einen negativen Cotton-Effekt zeigen.

Eine erweiterte Betrachtung zur Deutung des CD der Mono-keto-adamantane I läßt sich ebenso unter dem Aspekt führen, daß der Substituent an C(5) auch über die Bindungsfolge C(5)-C(4)-C(3) auf den Chromophor einwirken kann. Damit besteht in der σ-Struktur des dann zu berücksichtigenden Ringgerüsts eine Konkurrenz zwischen den die Phasenvorzeichen von π determinierenden σ-Orbitalen der Bindungen C(3)–C(4) und C(1)–C(10).
Diese beiden konkurrierenden Orbitale lassen sich bezüglich ihrer relativen Phasenvorzeichen ableiten, wenn man statt der Bindungssequenz X-C(1)-C(10)-C(5)–X eine Linearkombination aus den σ-Orbitalen des Cyclohexanrings und den der daran geknüpften Substituenten X ansetzt (vgl. Abb. 41).

Abb. 41: Kombination des höchsten besetzten σ-Molekülorbitals aus Cyclohexan mit den σ-Bindungsorbitalen des Substituenten X, die in ihren Symmetrieeigenschaften übereinstimmen müssen.

Ohne Substituenten resultieren *gleich große Koeffizienten* im höchsten besetzen σ-Molekülorbital des Cyclohexanrings [76]. Egal wie man die alternierende Schraffur ansetzt, die beiden für die Determinierung von π in Frage kommenden σ-Orbitale haben entgegengesetzte Phasenvorzeichen. Damit ist keine Eindeutigkeit in der Festlegung des π-Orbitals der Carbonylgruppe gegeben.

Diese ließe sich erreichen, wenn man die Substituenteneinflüsse in die Argumentation einbezieht; aufgrund der in 1- und 5-Position befindlichen Gruppen X ist deren elektronische Wirkung durch induktive oder mesomere Effekte auf die Bindungsfolge C(1)-C(10)-C(5) größer als auf die der Sequenz C(3)–C(4)–C(5), welche nur durch einen, erstere hingegen durch zwei Liganden beeinflußt wird. Diese unterschiedliche Beeinflussung sollte sich in der Koeffizientengröße der entsprechenden σ-Orbitale wiederspiegeln, so daß eine Priorität für eines der beiden die Schraffur von π bestimmenden σ-Orbitale resultieren müßte. Bezüglich der Koeffizientenveränderung konnten in der Literatur keine Beispiele dafür gefunden werden, wie sich etwa elektronegative Liganden auf das höchste besetzte σ-Molekülorbital eines Kohlenwasserstoffs (ob cyclisch oder acyclisch) auswirken.

Lediglich für π-Systeme zeigte ein Vergleich der höchsten besetzten Molekülorbitale von Butadien und seinem Sauerstoffanalogon Glyoxal, daß durch Heterosubstitution die Koeffizienten der π - AO in Richtung auf die beiden elektronegativen Atome relativ zur CH-Verbindung vergrössert werden; die der antibindenden π - MO's verkleinern sich jedoch. Aufgrund des Fehlens verläßlicher entsprechender Aussagen für σ-Molekülorbitale muß der Interpretationsversuch anhand der oben angesetzten Linearkombination zurückgestellt werden.

Es läßt sich allerdings zeigen, daß die eben diskutierte Wirkung der Substituenten an C(5) über die alternative Bindungsfolge C(5)–C(4)–C(3) im Falle des 1,5-Dimethyl-adamantan-2-one (3R)-41 untergeordnete Bedeutung hat:

Bereits zu Beginn der sechziger Jahre stellten Fukui et. al.[55] bei der Berechnung von Orbitalener-

gien und Elektronenverteilungen in n-Alkanen fest, daß für σ-Elektronen in den höchsten besetzten Orbitalen eine Tendenz zur Lokalisierung in Richtung auf die zentrale C-C-Bindung besteht. Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man durch eine modifizierte Hückel-Rechnung für das nebenstehend gezeichnete Bindungssystem , in dem die beiden dick gezeichneten Bindungen die größte Elektronendichte für das σ-HOMO andeuten.

Da sich die beiden Methylsubstituenten im Mono-keton 41 als Bestandteile einer Alkanstruktur ansehen lassen, kann man mit den eben geschilderten Erkenntnissen für die Modellverbindung 41 davon ausgehen, daß das σ-Orbital der Bindung C(1)-C(10) eindeutige Priorität in der Determinierung des Phasenvorzeichens von π besitzt.

41

3.3.2 Circulardichroismus der 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-adamantane.

Die chiroptischen Daten der 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-adamantane lassen sich ebenfalls über die chiral angeordnete Bindungsfolge X-C(1)-C(10)-C(5)-X interpretieren, wobei jetzt die Phasenvorzeichen der π-Orbitale *beider* Chromophore durch das σ-Orbitalsystem dieser Struktur determiniert werden.

Für die in der folgenden Abbildung gewählte Absolutkonfiguration ergibt sich insgesamt ein negativer Cotton-Effekt. Diese Ableitung steht in Einklang mit den Meßergebnissen sowohl für rotationssymmetrisch als auch nicht rotationssymmetrisch disubstituierte Diketone II; lediglich für das (3R)-1,5-Dibrom-adamantan-2,6-dion 37 ist im CD-Spektrum eine Vorzeichenumkehr relativ zur entsprechenden Säure (3R)-7 zu beobachten, wofür im folgenden der Ansatz einer Erklärung versucht werden soll.

Das Adamantan-dion-system bietet für eine elektronische Beeinflussung der zwei Chromophore durch die Liganden außer dem den beiden Substituenten X gemeinsamen Pfad über das 'Herzstück' C(1)-C(10-C(5) noch die durch die Bindungen C(3)-C(4)-C(5) und C(1)-C(9)-C(7) vorgegebenen Wege.

Damit erhebt sich die Frage nach dem Aussehen des höchsten besetzten σ-Molekülorbitals für das Adamantan-Gerüst. Dieses läßt sich wiederum durch die Anwendung des Projektionsoperators herleiten. Nach dem im Anhang B näher erläuterten Vorgehen ergibt sich das Molekülorbital σ_{12} als eines der höchsten besetzten entarteten Niveaus im Adamantan (vgl. Abb. 43 a und Anhang B).

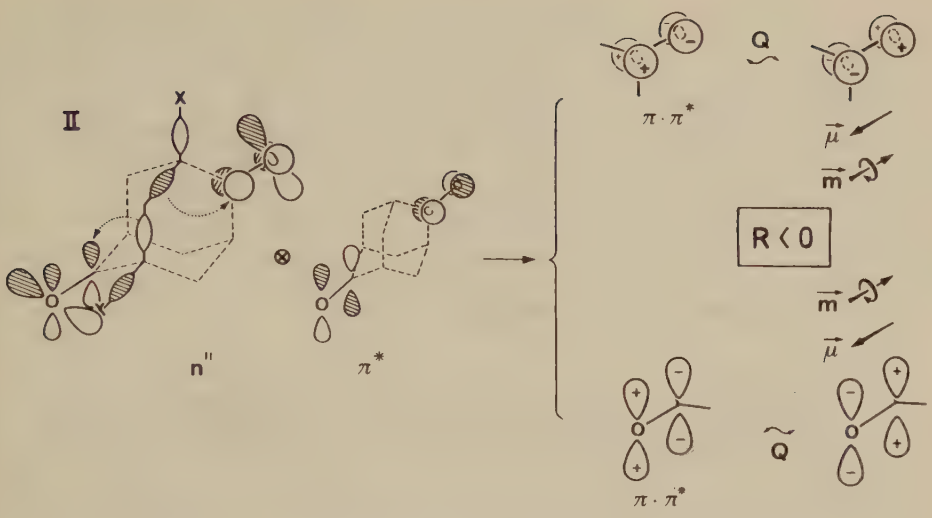


Abb. 42: Herleitung des CD für 1,5-disbustituierte 2,6-Diketo-adamantane. Die Richtungen der Momentpfeile von $\vec{m}$ werden entsprechend den Monoketo-Verbindungen (vgl. Abb. 40) hergeleitet. Die punktiert gezeichneten Pfeile deuten die Determinierung der π-Phasenvorzeichen an. Für das zur Bildung der formalen Summe $n'' \pi^*$ heranzuziehende π^*-Orbital ist nur die angegebene relative Vorzeichenkombination sinnvoll, da sich sonst kompensierende magnetische Übergangsmomente ergeben.

Geht man nun durch die Einführung zweier C=O-Gruppen unter Beachtung der Symmetriebedingungen auf das 2,6-Diketo-adamantan über, entsteht das Orbital σ'_{12} (Abb. 43 b)*. Dabei wird die Symmetrie von T_d auf D_{2d} erniedrigt, und es kommt zu einer teilweisen Aufhebung der Entartung.**

Aus dem erhaltenen Orbital σ'_{12} läßt sich jedoch keine eindeutige Festlegung der Phasenvorzeichen für die π Chromophororbitale vornehmen: Jedes π-Orbitalsystem wird durch die alternierende Vorzeichenfolge der σ-Struktur in entgegengesetzter Weise determiniert, wie Abb. 43 zeigt.

---

* Das dieses σ-MO wirklich das höchste besetzte des Adamantan-2,6-dions ist, ergibt sich aus der Übereinstimmung von σ'_{12} mit dem aus der Anwendung des Projektionsoperators auf das Adamantan-2,6-dion resultierende höchst besetzte σ-MO (vgl. Anhang C).

** Wie man aus Photoelektronenspektren [86] weiß, resultiert desweiteren eine Stabilisierung der σ-Elektronen in den bindenden Oribtalen.

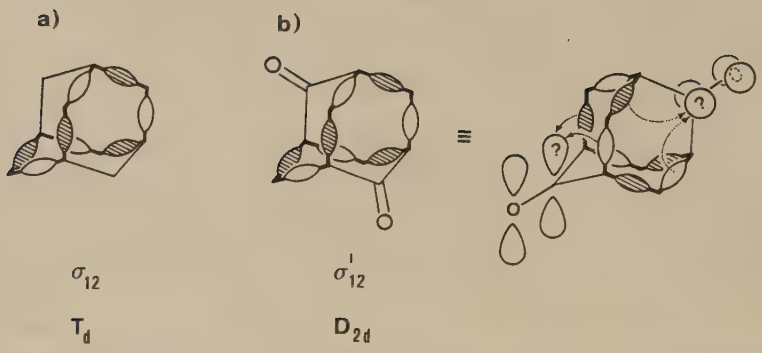


Abb. 43: Ableitung des höchsten besetzten σ-MO für a) Adamantan und b) Adamantan-dion. Die Pfeile deuten die jeweils konträre Determinierung der π-Orbitale an.

Da auch noch die Substituenten in 1- und 5-Position zu berücksichtigen sind, kommt es zu einer weiteren Symmetrieerniedrigung; einziges Symmetrie-Element der 1,5-disubstituierten 2,6-Diketo-adamantane ist eine C_2-Achse durch die Atome 8 und 10.
Wären nun die induktiven oder mesomeren Wirkungen von Substituenten auf Koeffizienten in höheren besetzten σ-Molekülorbitalen bekannt, ließe sich möglicherweise eine Entscheidung zugunsten jeweils *einer* Bindung treffen, die dann die π-Phasenvorzeichen in beiden Chromophoren determinieren würde.

Da Brom und die Nitrilgruppe einen zwar gleichen induktiven aber entgegengesetzten mesomeren Effekt aufweisen, wäre bei Kenntnis der damit verbundenen Auswirkungen auf das σ-HOMO folgendes denkbar: Für X = Br müßte eine derartige Koeffizientenbeeinflussung erfolgen, daß es zu einem Wechsel des für die Determinierung der π-Phasenvorzeichen verantwortlichen σ-Teil der Gerüststruktur relativ zu den X = CN, CH_3, COOH, COOR substituierten Verbindungen kommt. Ein Beweis oder Analogbeispiele für solche Effekte ließen sich in der Literatur leider nicht finden.
Darüberhinaus kommt eine weitere Unbestimmtheit hinzu: es gibt keine Vorschrift, die entscheidet, welche der beiden antisymmetrischen Kombinationen für die Substituenten-Bindungsorbitale relativ zur Schraffur des σ-Gerüsts anzusetzen ist. Damit läßt sich auch keine eindeutige Festlegung der Phasenvorzeichen in den π-Orbitalen beider Chromophore erreichen.
Die Erklärung für die bei der Bromverbindung 37 zu beobachtende Vorzeichenumkehr im Bereich des Cotton-Effekt der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande muß deshalb in diesem Zusammenhang unvollständig bleiben.

3.3.3 Berücksichtigung von induktiven und mesomeren Effekten.

Die bereits angedeuteten induktiven und mesomeren Effekte der Substituenten X sollen im folgenden bezüglich ihrer Wirkung auf das Adamantangerüst und den Chromophor etwas ausführlicher betrachtet werden. Dabei erfolgt eine gemeinsame Behandlung von 1,5-disubstitutierten Monoketo- und Diketo-Verbindungen.

Unter dem induktiven Effekt (I) versteht man Polirisationseffekte, die durch elektronenentziehende oder -spendende Gruppen bewirkt und von σ-Bindungen übertragen werden. Der mesomere Effekt (M) beschreibt die elektronenakzeptierende oder -donierende Wirkung eines Substituenten, der über π- oder nichtbindende p-Elektronen verfügt, auf ein benachbartes π-System.
Folgende Tabelle stellt die $\Delta\varepsilon_{max}$-Werte der vermessenen Ketone I und II einigen elektronisch bedingten Eigenschaften der Substituenten X (X = COOR, COOH, CN, CH_3, Br) gegenüber.
Dabei zeigt sich ausgehend von den methyl-substituierten Verbindungen 35 und 41 eine Zunahme der $\Delta\varepsilon_{max}$-Werte in Richtung auf die 1,5-Dicyano-ketone 25 und 51. Entsprechend vergößern sich die Werte für die Gruppendipolmomente m, Gruppenelektronegativitäten κ sowie für die Induktionsparameter σ_I, der aufgeführten Substituenten X, womit auch die Stärke des induktiven Effekts zunimmt. Die Folge ist, daß im Falle der Cyano-verbindungen 25 und 51 eine besonders starke Polarisierbarkeit der Elektronen des die beiden Substituenten verknüpfenden Kohlenwasserstoffragments C(5)–C(10)–C(1) resultiert. Die Nitril-Gruppe hat einen $-I^{(-)}$-Effekt, wobei das hochgestellt Minuszeichen die Polarisation der Elektronen in der C-C-Kette angibt [88]. Für Brom findet man einen $-I^{(+)}$-Effekt, da sich das Heteroatom direkt am Kohlenwasserstoffgerüst befindet, so daß eine zur Nitril-Substitution entgegengesetzte Polarisierbarkeit der C-C-Kette hervorgerufen wird. Eine Herleitung der relativen Richtungen des elektrischen und magnetischen Übergangsmoments aufgrund einer unterschiedlichen Verteilung von Partialladungen in einer Kohlenstoffkette ist bisher noch nicht genügend erforscht worden. Es sind allerdings Untersuchungen von Hudec [89] bekannt, wonach sich solche durch Substituenten hervorgerufene Polarisationseffekte auf die Lage des CD-Maximums auswirken können.

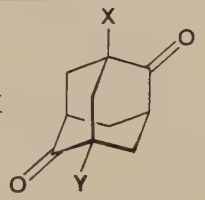
Im Falle von Methylgruppen als Substituenten haben Berechnungen gezeigt [88], daß eine Reduzierung der Elektronendichteverteilung in der gesättigten Kohlenwasserstoffkette relativ zur entsprechenden C-H-Verbindung resultiert. Somit gliedert sich die Methylgruppe als eine induktiv Elektronenladung akzeptierende Species in die gleiche Reihe wie die anderen elektronegativen Liganden obiger Tabelle ein*, ihre Wirkung ist allerdings deutlich geringer ausgeprägt.

---

* Für diese Wirkung der CH_3-Gruppe in gesättigten Systemen existieren ^{13}C-NMR-spektroskopische Beweise[90].

3(R)-I

3(R)-II



SUBSTITUENTEN–PARAMETER

Ligand	Chiffre	λ_{max}	$\Delta\varepsilon_{max}$	m[a]	κ[b]	σ_I[c]	I- und M	$\Delta\varepsilon_{max}$	λ_{max}	Chiffre	Ligand
X=CH_3	(3R)-41	299.8	–0.023	–	2.3	0.11	+I +M	-0.044	300.3	(3R)-35	X=CH_3
X=$COOCH_3$[d]	(3S)-45	299.1	+0.060	1.68	2.85	1.70	-I -M	+0.093	299.0	(3S)-6	X=$COOCH_3$
X=COOH[d]	(3S)-46	298.5	+0.058	1.68	2.85	1.70	-I -M	+0.036	300.0	(3S)-7	X=COOH
–	–	–	–	2.01	2.8	2.65	-I +M	-0.155	301.4	(3S)-37	X=Br
X=CN	(3S)-51	298.2	+0.119	4.00	3.3	3.04	-I -M	+0.201	299.4	(3S)-25	X=CN

Tab. 44: Korrelation von CD-Daten und Substituenten-Parametern.

a: m kennzeichnet Gruppendipolmomente in [Debye], die für X-Alkyl in der Gasphase bestimmt worden sind[87a].

b: κ stellt die Gruppenelektronegativitäten dar[87b].

c: σ sind Taft'sche Induktionskonstanten[87c].

d: Die Verbindungen mit diesen Liganden sind zwar nicht rotationssymmetrisch substituiert, sie verdeutlichen jedoch die Tendenz der Zunahme des induktiven Effekts und des CD in der Reihe von X=CH_3 zu X=CN. Alle aufgeführten CD-Daten gelten für Acetonitril.

Das wesentliche Ergebnis der induktiven Effekte ist eine Polarisierung der Bindungen im Adamantangerüst; davon ist die Sequenz C(1)–C(10–C(5) durch Brom und die Nitrilliganden besonders stark betroffen, so daß gegenüber der Folge C(3)–C(4)–C(5) ein in der Elektronenstruktur verändertes Bindungssystem denkbar ist. Daraus lassen sich zwei Folgerungen ziehen:
a) Es ist eine geringfügige Gerüstverzerrung möglich, womit Beiträge zum CD aufgrund einer unsymmetrischen Oktantenprojektion bei den Brom- und Nitril-substituierten Mono- bzw. Diketoadamantanen resultieren können. b) Die aus einem Cyclohexan-Fragment bestehende zweite Sphäre ist zwar vom geometrischen Standpunkt her achiral, aber elektronisch gesehen liegt aufgrund der polaren Substituenteneffekte bereits eine chirale zweite Sphäre vor; somit läßt sich die uneingeschränkte Anwendbarkeit einer Sektorregel teilweise in Frage stellen.

Nach einer Arbeit von Höhn und Weigang [91] können sich bei stark polaren Substituentenbindungen auch Verzerrungen der Grenzflächen zwischen den einzelnen Sektoren in der Oktantenregel ergeben; der mathematische Ausdruck für die Rotationsstärke muß dann durch zusätzliche Terme ergänzt werden. Damit ergibt sich eine weitere mögliche Ursache für den CD der rotationssymmetrisch knotenflächen-substituierten Verbindungen mit polaren Liganden.

Darüberhinaus spielen sicherlich auch mesomere Effekte eine Rolle, die sich nicht immer scharf von den induktiven Wirkungen trennen lassen. Der M-Effekt der Nitrilgruppe wird durch Resonanzmöglichkeit $C \equiv N \rightarrow C{=}N^{-}$ deutlich. Brom zeigt demgegenüber einen +M-Effekt, der sich im vorangehenden Abschnitt andeutete. Für eine dadurch bedingte Störung des C=O-Elektronensystems gibt es Hinweise aus der IR-Spektroskopie: Die bei α -äquatorialen Bromketonen zu beobachtende Verschiebung der Carbonylschwingungsfrequenz $\nu_{C=O}$ um etwa 20 K zu höheren Frequenzen deutet auf eine elektronische Wechselwirkung mit dem Chromophor hin.* Die IR-spektroskopischen Daten von 25, 27 und 51 relativ zu 35 und 41 bestätigen eine solche Bandenverschiebung**, womit wiederum bei den Brom- und Nitril-substituierten Verbindungen Hinweise existieren, daß ein mesomer gestörtes Carbonylsystem vorliegt. Wahrscheinlich sind in diesen Fällen die Chromophororbitale n und π durch die polaren Substituenten so stark modifiziert, daß die für den $n \rightarrow \pi^{*}$-Übergang aufgestellte Sektorregel nur bedingt oder gar nicht anwendbar ist.

Ein zusätzlicher Aspekt, der im Falle der bromsubstituierten Verbindung 37 zum Tragen kommen kann, ist die Eigenschaft der höheren Halogene im Valenzzustand d-Orbitale verfügbar zu haben. Dadurch ist eine weitere Möglichkeit zur elektronischen Störung des Chromophors gegeben.

---

* Die Folge ist eine eingeschränkte Beweglichkeit der π-Elektronen am Carbonyl-Sauerstoff[92].

** $\nu_{C=O}$ Diketo-dimethyl 35: 1725 cm^{-1}
Diketo-dinitril 25: 1743 cm^{-1}
Diketo-dibromid 37: 1743 cm^{-1}

$\nu_{C=O}$ Monoketo-dimethyl 41: 1711 cm^{-1}
Monoketo-dinitril 51: 1746 cm^{-1}

Diese genannten Effekte sind bei der Dimethyl-Verbindung wesentlich schwächer oder gar nicht ausgeprägt. Die elektronische Beeinflussung des Chromophors durch den schwachen +M-Effekt der Methylgruppe sollte relativ zur Nitrilfunktion vernachlässigbar sein. Von α-substituierten Ketonen ist bekannt, daß ein α-äquatorialer Methyl-Ligand einen äußerst kleinen Beitrag zum CD liefert [7]. Dieser wird durch geringfügige Abweichung von der Knotenfläche erklärt, wenn das Molekül beweglich ist. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Methylketonen liegt jedoch ein starres Gerüst vor, das keine Verzerrungen zuläßt. Somit liegen die Methylsubstituenten exakt in Knotenflächen, der CD muß also Null sein.
Der trotzdem gemessene Cotton-Effekt zeigt, daß die Oktantenregel den CD in solchen Fällen unzureichend beschreibt, wo rotationssymmetrische Gruppen in Knotenebenen liegen. Zu berücksichtigen sind die gegenseitige Wechselwirkung der Liganden (über die sie miteinander verbindende C-C-Kette) und die elektronischen Substituentenbeeinflussung des Keto-chromophors. Unter Beachtung dieser Prämissen sind die nach der Oktantenregel unerwarteten und verhältnismäßig großen Absolutwerte des CD der 1,5-disbustituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantane im Vergleich zu den entsprechenden Methyl-Verbindungen interpretierbar. Eine exakte Erklärung für die Vorzeichenumkehr des CD beim Bromprodukt 37 läßt sich jedoch bis jetzt nicht geben. Zukünftige Untersuchungen weiterer Modellsubstanzen mit X = Cl,I oder mit ungleichen rotationssymmetrischen Substituenten, von denen einer Brom ist, können hier möglicherweise zusätzliche Anhaltspunkte liefern.

Zusammenfassung

Die gut meßbaren CD-Effekte der 1,5-disubstituierten 2-Mono- und 2,6-Diketo-adamantanen zeigen deutlich, daß die in der Ruch'schen Theorie abgeleiteten höheren Glieder der qualitativ vollständigen Chiralitätsfunktion nicht nur wichtig sind im Zusammenhang mit chiralen Gemischen, sondern praktische Bedeutung haben in der Beschreibung des Cotton-Effekts von rotationssymmetrisch knotenflächensubstituierten, starren Ketonen mit chiraler dritter Sphäre. Der CD kann dabei nur durch solche Terme hervorgerufen werden, die die Wechselwirkung der Liganden untereinander und mit dem Chromophor berücksichtigen.
Bei den 1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41 sowie dem entsprechenden Diketon 35 spielen induktive Effekte die geringste Rolle, weshalb die chiroptischen Daten dieser Verbindungen den eindeutigsten Beweis für notwendige Modifizierungen der Oktantenregel im Falle von knotenflächensubstituierten Adamantanon-Derivaten darstellen. Die einzubeziehende Ligandenwechselwirkung ist bei rotationssymmetrisch substituierten 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantanen wichtigstens Argument für einen Cotton-Effekt; bei stark elektronegativen Liganden kommen elektronische Beeinflussungen des Chromophors hinzu, die Abweichungen vom Oktantenverhalten verursachen. Treten Substituenten auf, die nicht die Eigenschaft der Rotationssymmetrie besitzen (X = $COOCH_3$, COOH) könnten zusätzliche geringe Oktantenbeiträge durch bevorzugte Ligandenorientierungen (Rotamere) auftreten.

3.4 Vicinaleffekte

Aus dem Vergleich der CD-Spektren der 2-Keto- und 2,6-Diketo-adamantane läßt sich die Existenz von Vicinaleffekten untersuchen, die in einer Arbeit von Snatzke und Eckhardt [5] bei anderen 2,6-Diketo-adamantanen gefunden worden sind.

Für identische Liganden X resultieren ausgehend von beiden Carbonylgruppen der 1,5-disubtituierten 2,6-Diketo-adamantane kongruente Oktantenprojektionen (Abb. 45). Der gemessene CD sollte sich nach der van't Hoff'schen Superpositionsregel [93] additiv aus den Einzeleffekten der bei den Chromophoren zusammensetzen. Dies gilt nur, wenn keine Vicinaleffekte auftreten, worunter man intramolekulare Wechselwirkungen zwischen beiden Chromophoren versteht. Dabei können sich Änderungen der Einzelbeiträge zum CD und damit Abweichungen von der Additivität ergeben. Diese Beeinflussung ist umso geringer je weiter die Chromophore voneinander entfernt sind. Für die vorliegenden 1,5-Diketone sollte man daher nur wenig ausgeprägte Vicinalwirkungen erwarten.

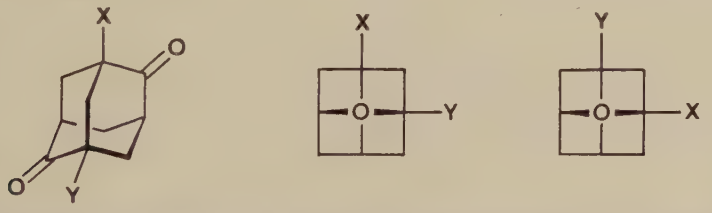
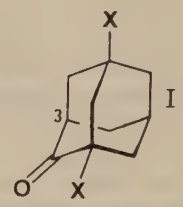
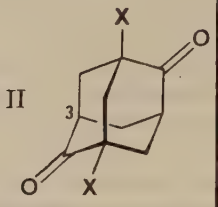


Abb. 45: Die Oktantenprojektionen entlang der O-C(2)- und O-C(6)-Bindung ergeben für X = Y identische Bilder, die sich nur in der Bezifferung der Gerüstatome unterscheiden, die willkürlich ist.

Die folgende Tabelle enthält eine Gegenüberstellung der reduzierten Rotationsstärke einiger 1,5-disubstituierter Mono- und Diketone im Bereich der $n \rightarrow \pi^*$-Bande. Für die 1,5-Dimethyl-diketoverbindung 35 ergibt sich eine Rotationsstärke, die gegenüber der des entsprechenden Monoketons 41 nahezu exakt verdoppelt ist. Bei den anderen Substanzpaaren ist die Abweichung von einer derartigen Additivität umso größer, je mehr die Elektronengavität der auftretenden Substituenten ansteigt. Damit wird die sich auch aus der Arbeit von Snatzke und Eckhardt ergebende Tendenz eines in solchen Fällen zunehmenden Vicinaleffekts bestätigt.

Bereits im Kapitel 3.1 ist auf die Schwingungsfeinstruktur der $n \rightarrow \pi^*$-Bande hingewiesen worden, die bei den Modellverbindungen I und II mehr oder weniger deutlich zwei Serien erkennen läßt. In solchen Fällen kann das Auftreten von Vicinalwirkungen auf eine Veränderung im Verhältnis von 'erlaubter' zu 'verbotener' Serie hindeuten, die den CD variiert. Ob solche Änderungen Ursache für die zum Teil beträchtlichen Vicinaleffekte der Adamantandione 6, 7 und 25 ist, läßt sich wegen der bei diesen Diketo- und den entsprechenden Monoketo-verbindungen nur ungenügenden Auflösung der beiden Schwingungsserien nicht festlegen.

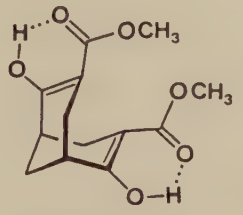
	 I		 II			
Liganden	Chiffre	R^{I}_{red}exp.	Lösungsmittel	R^{II}_{red}exp.	Chiffre	R^{II}_{red} ber.[a]	% Abw.[b]
		+0.168	*Acetonitril*	+0.268		+0.336	20
X=COOMe	(3S)-45	+0.068	*Dioxan*	+0.151	(3S)-6	+0.136	11
		+0.167	*Methanol*	+0.197		+0.334	41
		+0.030	*Dioxan*	+0.090		+0.060	53
X=COOH	(3S)-46	+0.051	*Ethanol*	+0.060	(3S)-7	+0.102	41
		+0.176	*Acetonitril*	–		–	–
		–0.070	*Acetonitril*	–0.134		–0.140	4
X=CH3	(3R)-41	–0.081	*Cyclohexan*	–0.170	(3R)-35	–0.162	5
		–0.059	*Ethanol*	–0.125		–0.118	6
		+0.351	*Acetonitril*	+0.581		+0.702	17
X=CN	(3S)-51	+0.247	*Dioxan*	+0.384	(3S)-25	+0.494	22
		+0.037	*Ethanol*	+0.138		+0.074	86

Tab. 46: Reduzierte Rotationsstärken für die $n \rightarrow \pi^*$-Absorption des Carbonylchromophors.
a: R^{II}_{red}ber. = 2 · R^{I}_{red}exp.
b: Es ist die prozentuale Abweichung des experimentellen Wertes R^{II}_{red}exp. von dem berechneten Wert R^{II}_{red}ber. (=100 %) aufgeführt. Große Abweichungen zeigen Vicinaleffekte an. Die in alkoholischer Lösung gemessenen Daten sind weniger verläßlich wegen möglicher partieller Acetalisierung (vergl. Kapitel 3.1).

3.5 Circulardichroismus weiterer Verbindungen

3.5.1 Bicyclische β-Keto-ester

Im Rahmen der Synthese zur Absolutkonfigurationsbestimmung des Adamantan-2,6-dion-dicarbonsäureester 6 fiel der β-Keto-ester 5 in optisch aktiver Form an. Die schon durch andere spektroskopische Methoden gewonnene Erkenntnis der vollständigen Enolisierung von 5 findet sich wie folgt bestätigt:



Enolform (1R,5R)-5

Weder im CD noch im UV treten Banden in dem für Ketone charakteristischen Bereich der $n \rightarrow \pi^*$-Absorption auf. Die Wellenlänge des UV-Maximums ist $\lambda = 254$ nm und der ε-Wert beträgt 17041. Im CD-Spektrum ergibt sich eine bisignate Kurve mit dem langwelligen Extremum $\lambda = 260.8$ nm ($\Delta\varepsilon = +19.7$) und einem kurzwellig liegenden bei 217.6 nm ($\Delta\varepsilon = -8.6$).

Die Feststellung der Erlaubtheit von Übergängen läßt sich mit dem von W. Kuhn eingeführten g-Wert[4] näherungsweise durchführen. Dieser ist wellenlängenabhängig und folgendermaßen definiert:

$$g = \frac{\Delta\varepsilon}{\varepsilon}$$

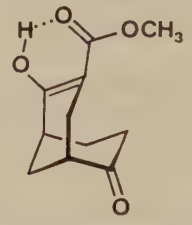
Für das Maximum bei ca. 261 nm läßt sich ein g-Wert von $g = 12 \cdot 10^{-3}$ berechnen, womit sich der entsprechende Übergang als elektrisch erlaubt, aber magnetisch verboten klassifizieren läßt[4]. Da die Moleküle der Verbindung 5 jeweils zwei Chromophorsysteme enthalten, die samt ihrer elektrischen Übergangsmomente windschief zueinander angeordnet sind, ist nach der Theorie der gekoppelten Oszillatoren [94] eine Ladungsrotation, also ein magnetisches Moment $\vec{m}$, und damit ein CD zu erwarten; dabei liegt die Vermutung nahe, daß dieser in Form eines Couplet auftreten könnte. Das gemessene Spektrum ließe sich damit in Einklang bringen, wenn man annähme, daß die kurzwellige Absorption zu einem positiven Couplet gehört, dessen langwelliger Teil von einer großen positiven Bande verstärkt wird.

Zur Klärung des Sachverhalts erfolgte eine Spektren-Computersimulation: Unter der Annahme eines jeweils koplanaren Chromophorsystems wurden verschiedene Orientierungen der Übergangsmomente angesetzt:

1) Vom C-Atom, das den Enol-Sauerstoff trägt zur Mitte der beiden Sauerstoffatome der Estergruppe.

2) Von der Mitte der Kohlenstoff-Enol-Sauerstoffbindung zur Mitte der beiden Sauerstoffatome der Estergruppe.
Für den ersten Fall ergab sich ein großes (im Gegensatz zum Meßwert) negatives Couplet, dessen Intensität sich für die unter 2) beschriebene Orientierung verringerte. Die dritte daraufhin konstruierte Momentanordnung
3) Längs der C=C-Doppelbindung
resultierte in einem mittelgroßen positiven Couplet mit folgenden Extrema: $\lambda = 272$ nm ($\Delta\varepsilon = +15.46$) und $\lambda = 238$ ($\Delta\varepsilon = -17.77$). Dies sollte eigentlich die unwahrscheinlichste Orientierung der Übergangsmomente innerhalb des chromophoren Systems sein, so daß sich Zweifel am Vorliegen eines Couplet ergeben.

Gegen ein Couplet im CD-Spektrum von (1R, 5R)-5 spricht die stark unterschiedliche Intensität der beiden auftretenden Banden und die CD-Daten der für den Vergleich mit 5 ideal geeigneten Substanz (1R, 5R)-20 (über die die Synthese des β-Ketoesters (1R, 5R)-5 ausgehend von (1S, 5S)-Bicyclo [3.3.1] nonan-2,6-dion 15 läuft; vgl. Kap. 2.2.2).
Diese Verbindung 20 enthält nur eine enolisierte β-Ketoesterstruktur und unabhängig davon ein freies Keton im Molekül. Man kann also hier die Effekte dieser beiden funktionellen Gruppierungen nebeneinander beobachten: Im UV-Spektrum ist der verbotene $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang neben der starken Absorption des Enolsystems $\lambda = 254$ ($\varepsilon = 9036$) nur als Veränderung im Kurvenan-



Enolform (1S, 5R)-20

anstieg und nicht als Maximum beobachtbar. Demgegenüber hebt sich der $n \longrightarrow \pi^*$-Übergang im CD ($\lambda = 294.6$; $\Delta\varepsilon = 1.97$) von der zu (1R,5R)-5 gleichsinnig bisignaten Kurve (20: $\lambda = 256.8$; $\Delta\varepsilon = +5.01$ und $\lambda = 216.6$; $\Delta\varepsilon = -2.37$) als gut erkennbare Bande ab.
Da sowohl 5 als auch 20 entsprechende CD-Spektren im kürzerwelligen Bereich unterhalb 280 nm zeigen, kann dies nur bedeuten, daß der CD von 20 nicht als Couplet interpretierbar ist.

Als Nachweisreaktion auf enolisierte β-Dicarbonylverbindungen eignet sich die Umsetzung mit Eisen(III)-chlorid, wobei Eisenkomplexe vom Chelattyp gebildet werden. Da bekannt ist, daß optisch aktive Liganden bei Metallkomplexen Circulardichroismus innerhalb der d → d Banden des Zentralatoms induzieren können, erfolgte eine diesbezügliche Probemessung:

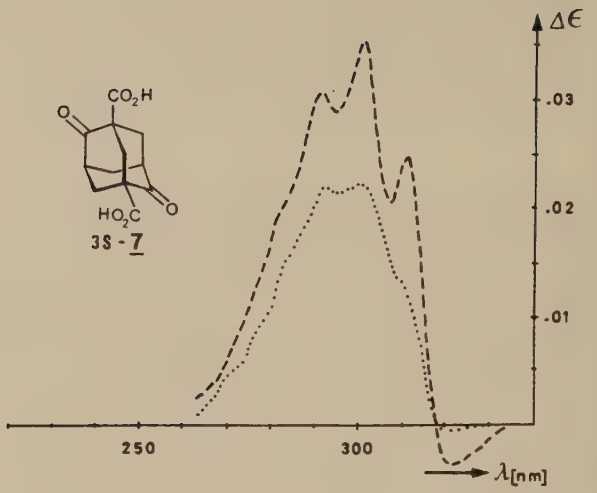
(1R,5R)-5 bildet mit Eisen(III)-chlorid eine intensiv violett gefärbte Lösung, für die ein positiver Cotton-Effekt im Bereich von 700 bis 450 nm auftritt. Weitere Untersuchungen und konkrete Aussagen stehen auf diesem Gebiet noch aus.

3.6. Graphische Wiedergabe ausgewählter CD-Spektren

Die Darstellung der CD-Spektren geschieht in der Weise, daß folgend jeweils auf einer Seite Mono- und Diketo-adamantane mit gleichen Substituenten einander gegenübergestellt sind. Diese Spektren sind direkt miteinander vergleichbar, da beim Umzeichnen der Originalspektren auf die Vorgabe jeweils gleicher $\Delta\varepsilon$-Maßstäbe geachtet wurde.

Die beim Zeichnen der einzelnen CD-Kurven verwendeten Liniensymbole sind mit dem beim Lösen der Substanzprobe benutzten Lösungsmittel durch entsprechende Unterstreichung der auf jeder Seite aufgeführten Solvenznamen verknüpft.
Soweit es aufgrund unterschiedlicher Löslichkeiten möglich war, wurde jede Modellsubstanz in drei Lösungsmitteln vermessen.

Neben den CD-Spektren der eben genannten Verbindungen werden noch die der verschiedenen Mono- und Bis-dithioacetale 38, 42 und 39, 43 sowie die der Bicyclen 5 und 20 abgebildet. In allen Fällen hat $\Delta\varepsilon$ die Dimension l/mol · cm.

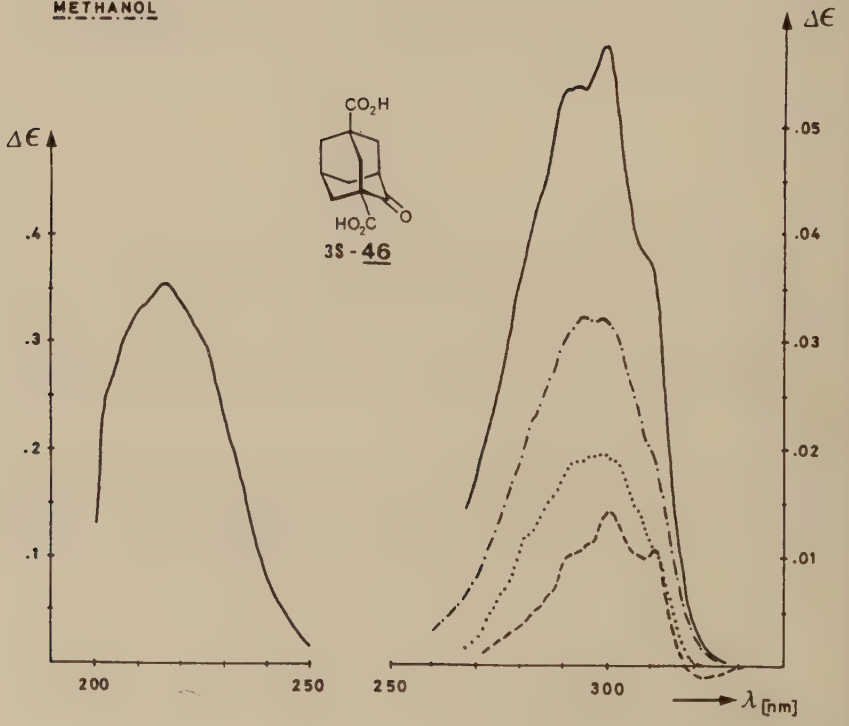


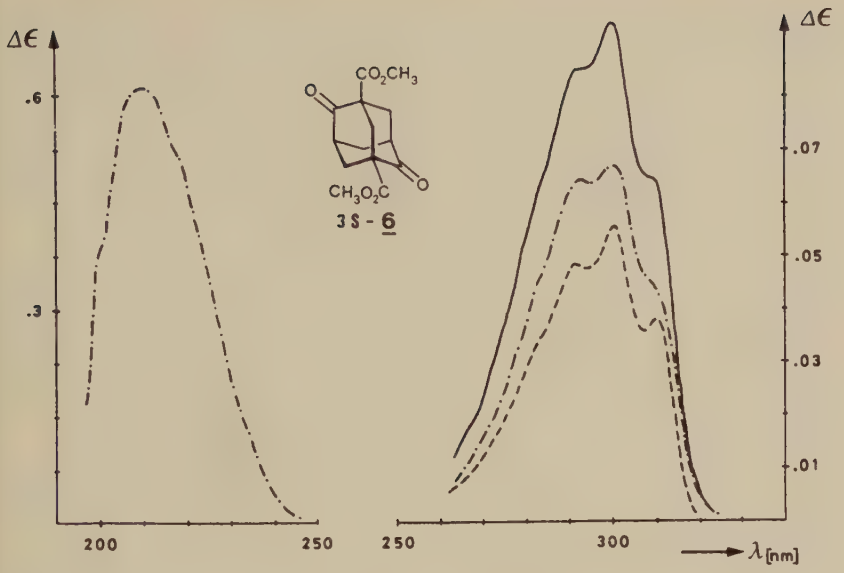
ACETONITRIL

DIOXAN

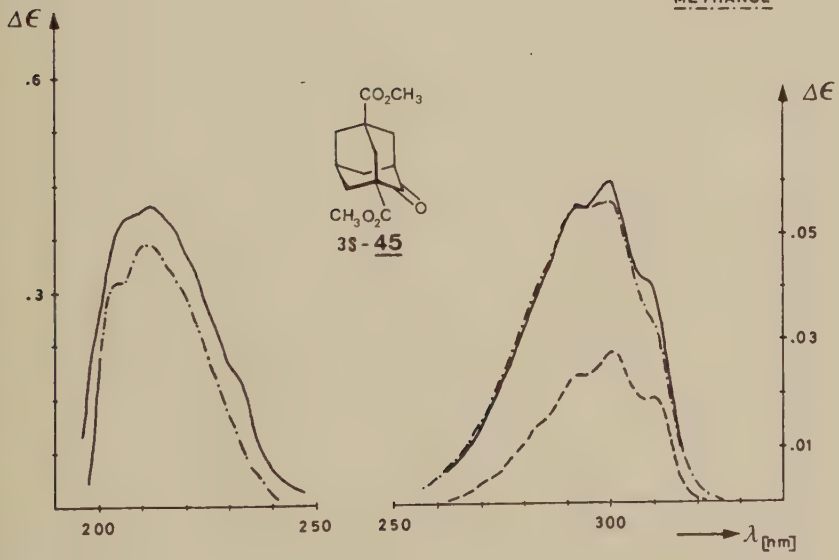
ETHANOL

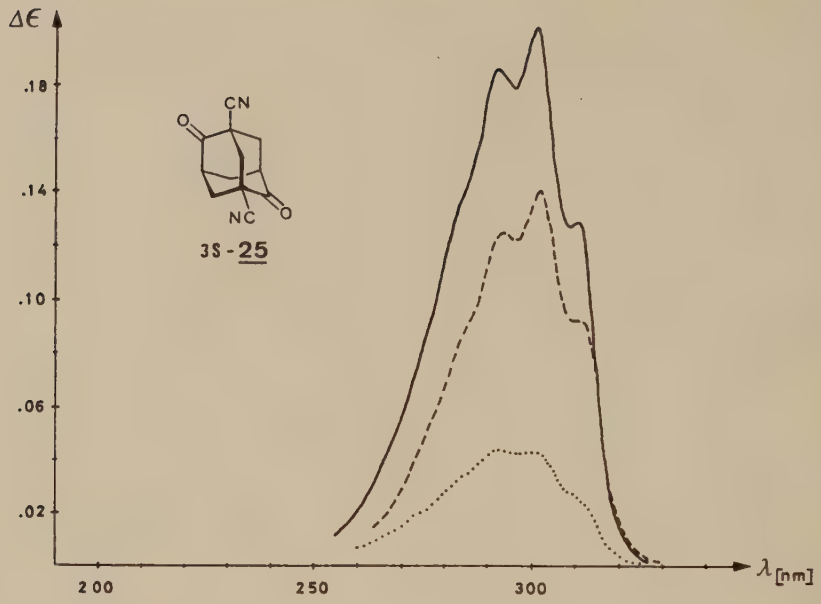
METHANOL



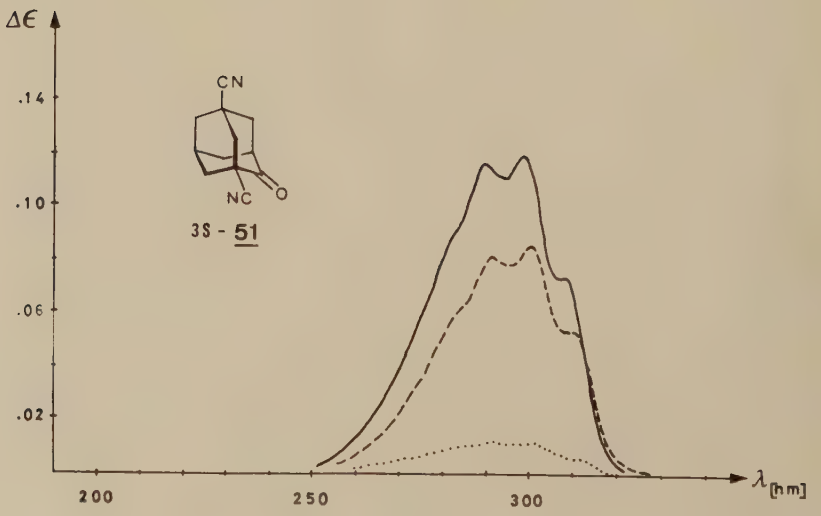


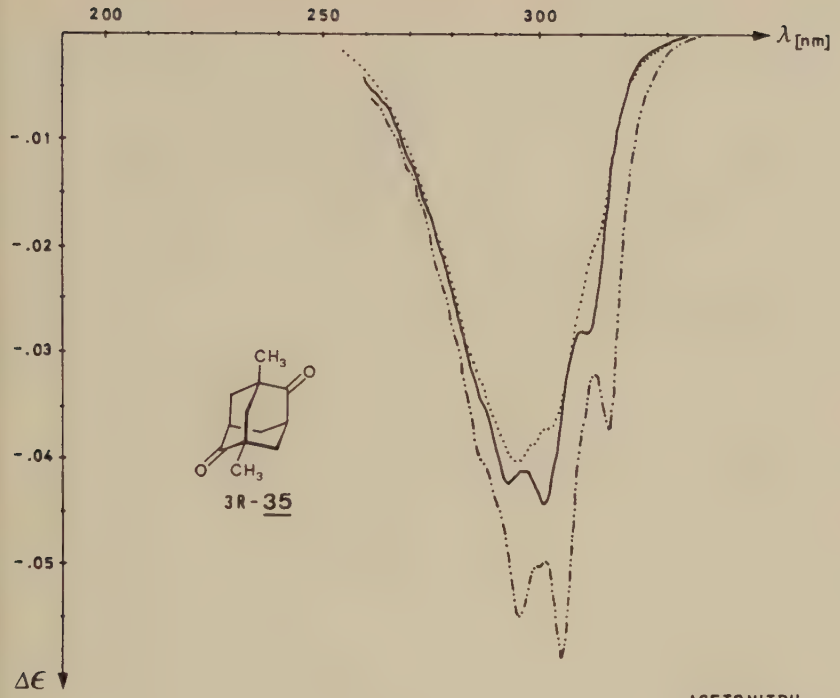
ACETONITRIL
DIOXAN
METHANOL

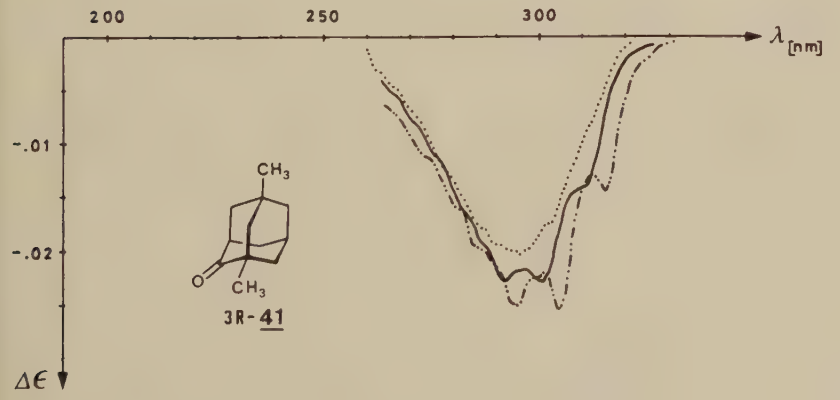


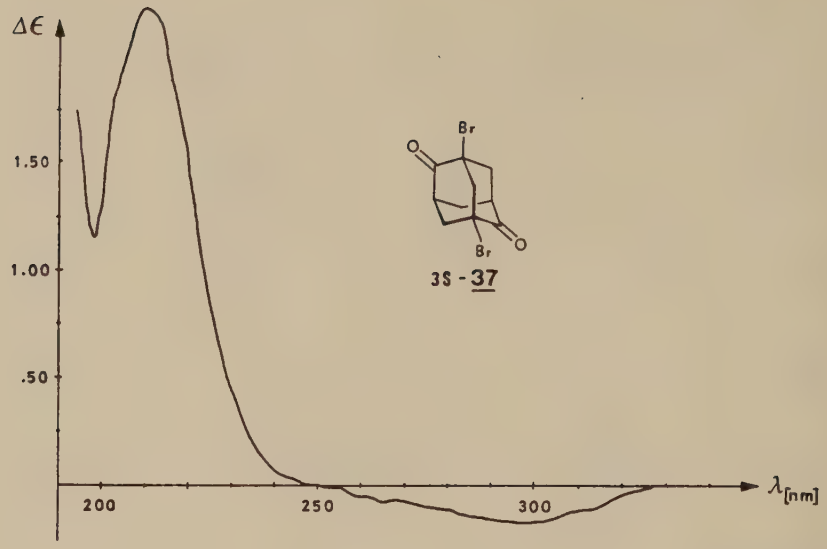


ACETONITRIL
DIOXAN
ETHANOL



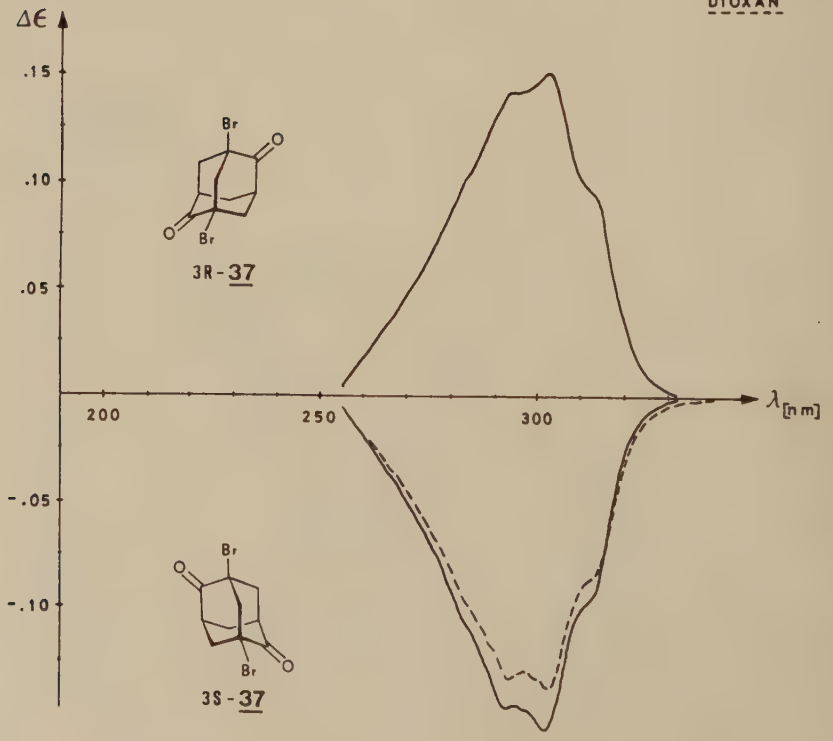

200
250
300
λ [nm]
-.01
-.02
-.03
-.04
-.05
Δε
CH3
O
O
CH3
3R-35
ACETONITRIL
CYCLOHEXAN
ETHANOL

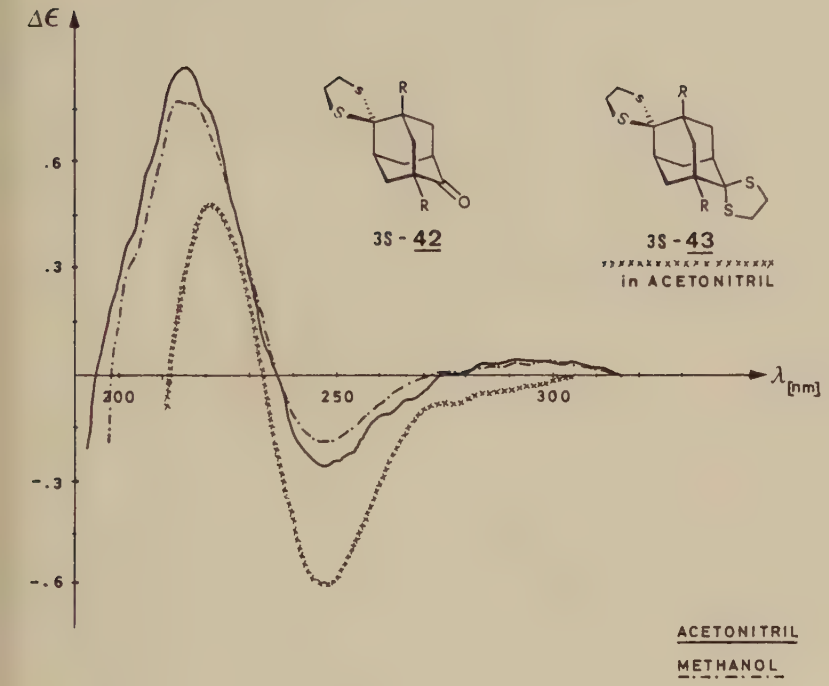

200
250
300
λ [nm]
-.01
-.02
Δε
CH3
O
CH3
3R-41

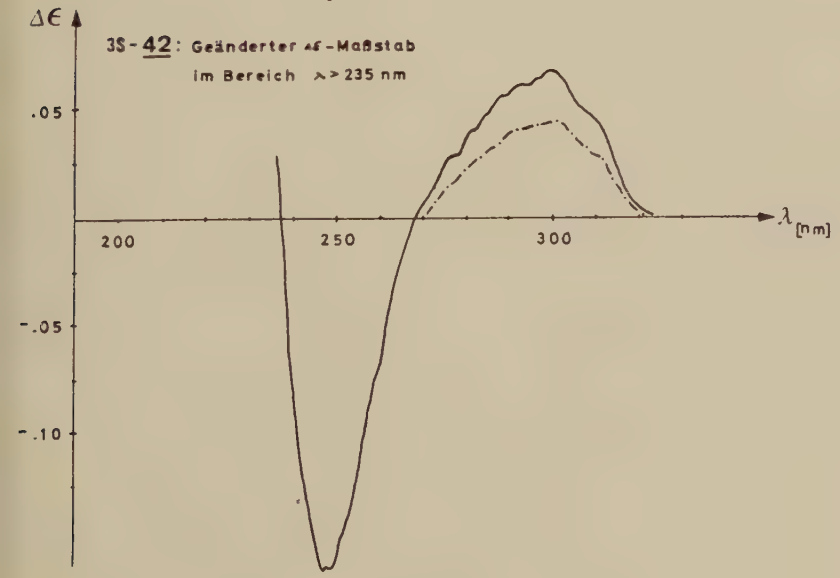


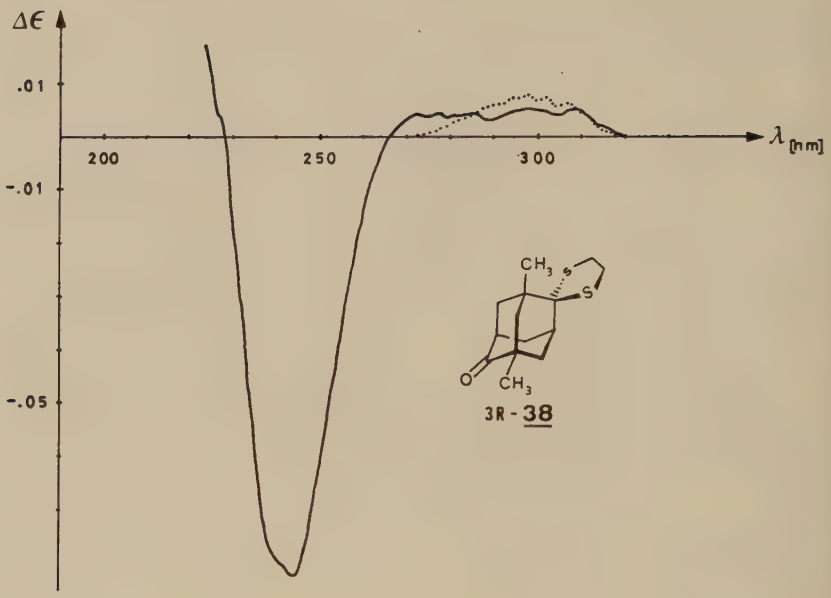
ACETONITRIL

DIOXAN




ΔE
.6
.3
-.3
-.6
200
250
300
λ [nm]
3S - 42
3S - 43
in ACETONITRIL
ACETONITRIL
METHANOL

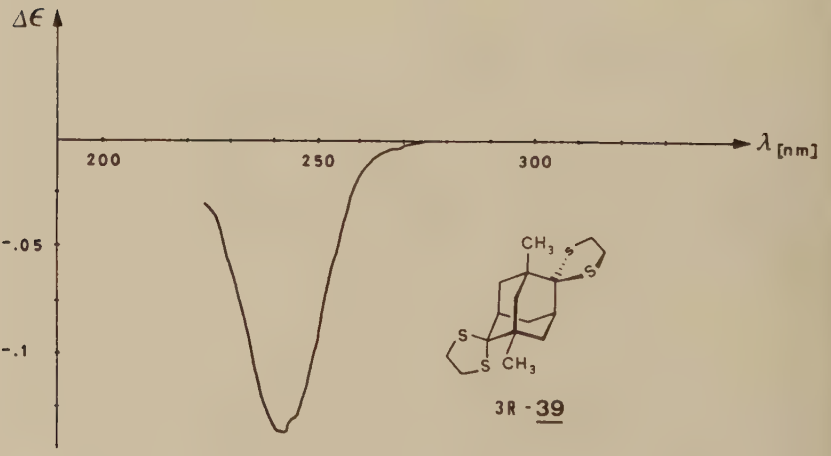

ΔE
3S - 42: Geänderter Δε - Maßstab
im Bereich λ > 235 nm
.05
-.05
-.10
200
250
300
λ [nm]



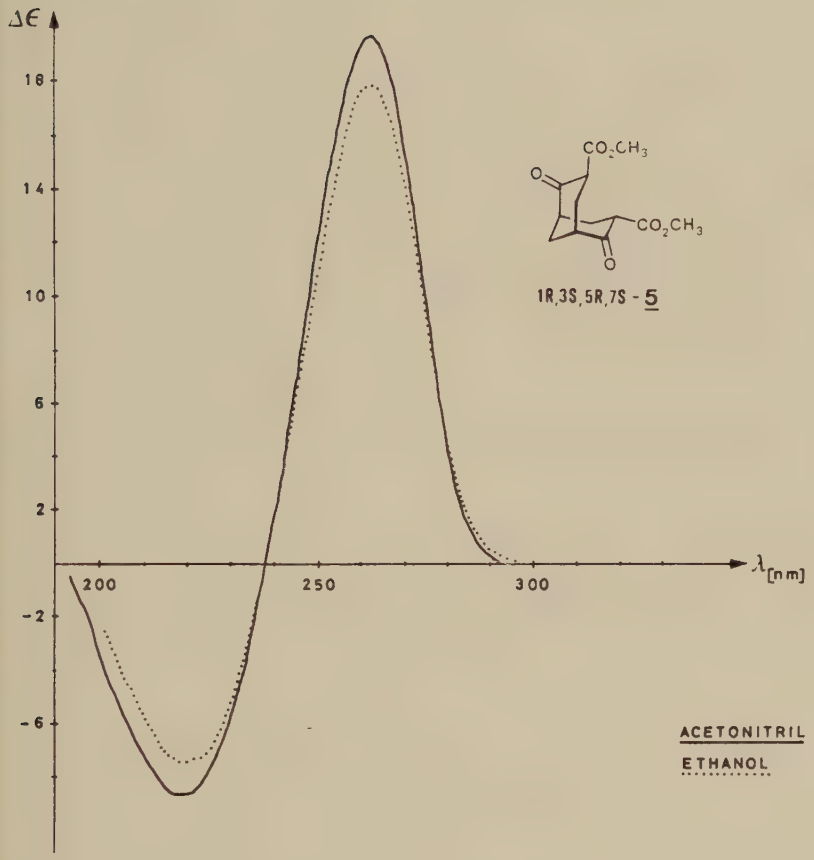
3R - 38

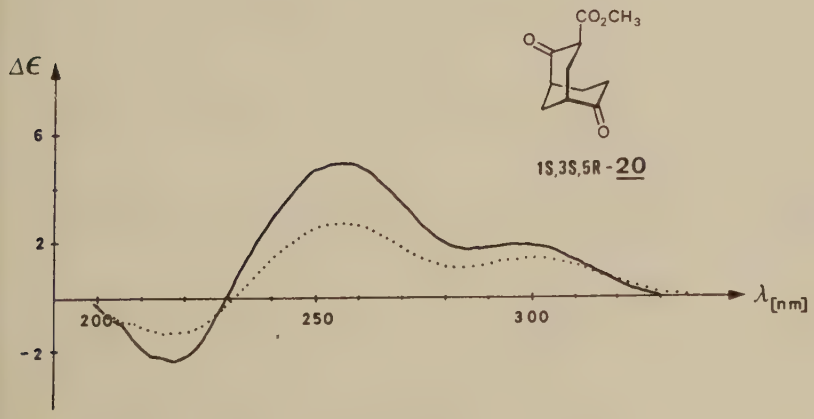
ACETONITRIL

ETHANOL



3R - 39


Δε
16
14
10
6
2
-2
-6
200
250
300
λ[nm]
CO2CH3
O
CO2CH3
O
1R,3S,5R,7S - 5
ACETONITRIL
ETHANOL


Δε
6
2
-2
200
250
300
λ[nm]
CO2CH3
O
O
1S,3S,5R - 20

4. Experimenteller Teil

4.1 Geräte und Aufnahmebedingungen

Die Bestimmung der *Schmelzpunkte* (Smp.) erfolgte auf einem Kofler-Heizblockmikroskop. Die angegebenen Werte sind unkorrigiert und im zugeschmolzenen Röhrchen gemessen.

Die *^{1}H-Kernresonanz-Spektren* (^{1}H-NMR) wurden auf den Geräten T-60 oder A-60D der Firma Varian aufgenommen, wobei — wenn nicht angegeben — immer Deuterochloroform als Lösungsmittel mit einem Zusatz von 1,5 % Tetramethylsilan als interner Standard ($\delta = 0$ ppm) diente.
Die Multiplizitäten der Signale werden durch folgende Abkürzungen wiedergegeben:
s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quaduplett; J kennzeichnet die Koppelkonstante in Hz.
Die Bestimmung der chemischen Verschiebung von Hydroxyl-protonen erfolgte durch eine wiederholte Aufnahme der Spektren, nachdem die Probenlösung mit Deuteriumoxid geschüttelt worden war.
Die Shift-Messungen zur Bestimmung der optischen Reinheit bei der Racematspaltung fanden mit dem Gerät A-60D statt, wobei die Probe nach jedem Zusatz Shiftreagenz drei bis fünf Minuten geschüttelt wurde.

Das *^{13}C-Kernresonanzspektrum* (^{13}C-NMR) wurde protonen-rauschentkoppelt durch Puls-Fourier-Transformation bei 22,63 MHz auf einem WH-90Bruker Spektrometer erhalten. Die Konzentration war ca. 2 m in Deutochloroform mit Tetramethylsilan als interner Standard. Die chemische Verschiebung lag positiv zu tieferem Feld. Die Multiplizität der Signale wurde nach der off-resonanz Methode bestimmt; es werden die gleichen Abkürzungen wie im Fall der ^{1}H-NMR-Spektren benutzt.

Zur Messung der *Infrarot-Spektren* (IR) diente ein Spektrometer der Firma Shimadzu ‚IR 400'. In Chloroform unlösliche Proben wurden als KBr-Preßlinge vermessen.
Für alle Keto-Verbindungen ist die Bandenlage der Carbonyl-Valenzschwingung $\nu_{C=O}$ durch vierfache Spreizung des Bereichs von 1800 bis 1600 cm^{-1} und Benutzung von Eichbanden aus Polystyrol (ν = 1601.4 und 1583.1 cm^{-1}) genauer vermessen worden.
Es sind die Wellenzahlen der intensivsten Banden und solche, die zur Identifizierung spezifischer funktioneller Gruppen charakteristisch sind, aufgeführt.

Die Aufnahme der *Massenspektren* (MS) erfolgte sowohl auf dem Gerät CH-5 als auch auf dem Spektrometer CH-7 der Firma Varian MAT GmbH Bremen bei 70 eV. Der Basispeak wird als b abgekürzt.

Zur Messung des *Circulardichroismus* (CD) diente der Dichrograph Mark III des französischen Herstellers Jobin Yvon. Alle vermessenen Lösungen zeigten in dem jeweiligen Wellenlängenbereich

eine optische Dichte, die unter dem Wert 1.2 lag (gerätebedingte Notwendigkeit). Die Konzentration aller Proben war so gewählt (meist 4 - 6 mg in 5 - 6 ml Lösungsmittel), daß eine Empfindlichkeit von $5 \cdot 10^{-6}$ ausreichend war; die Registriergeschwindigkeit betrug 0.02 nm/s bei einer Zeitkonstanten von 2. Im langwelligen Bereich $\lambda > 250$ nm wurde eine spektrale Schlitzbreite von 5 gewählt, im kürzerwelligen hingegen von 10 bzw. 20. Die Aufnahme der Nullinie nach jeder Messung erfolgte mit einer Registriergeschwindigkeit von 0.05 nm/s bei sonst gleichen Bedingungen.
Das Spektrum im Bereich der $n \longrightarrow \pi^*$-Bande des Ketochromophors von 350 - 250 nm wurde stets in einer 2 cm Küvette vermessen. Für Messungen bis unterhalb 200 nm standen Küvetten bis zu 0.01 cm zur Verfügung.
Das vermessene Originalspektrum wurde über eine angeschlossene Datenverarbeitungsanlage PDP 8 umgerechnet und nach meist zwei- bis dreimaligem Glätten ausgeschrieben. Die dabei erhaltenen Werte für λ und $\Delta\varepsilon_{max}$ werden in den jeweiligen Lösungsmitteln angegeben.
Die angegebenen reduzierten Rotationsstärken $R_{(red)}$ beziehen sich auf die Bande des $n \longrightarrow \pi^*$-Übergangs der vermessenen Ketone. Für andere Verbindungen ist der $R_{(red)}$-Wert mit der Angabe der λ-Grenzen für das jeweilige Bandenmaximums versehen.

In nahezu allen Fällen konnten die Lösungen nach Messung des CD zur Aufnahme der *Ultraviolett-Spektren* (UV)verwendet werden. Dazu diente das Spektrometer Cary 17.

Zur Messung der *Drehwerte* α stand das Polarimeter 141 der Fa. Perkin-Elmer zur Verfügung. Alle Werte sind bei Raumtemperatur in den jeweils angegebenen Lösungsmitteln bestimmt worden, wobei die Konzentration – wie üblich – die Dimension g/100ml besitzt.

Alle neuen Verbindungen wurden einer dünnschichtchromatographischen und analytisch gaschromatographischen Reinheitsbestimmung unterzogen.

Zur *Gaschromatographie* (GC) diente ein GCV-Chromatograph der Fa. Pye Unicam (Trägergas: Stickstoff, Detektor: FID). Die Säulentemperatur ist bei der jeweils untersuchten Substanz angegeben, die Injektortemperatur lag etwa 40°C über der Säulentemperatur. Die verwendeten 2m-Glassäulen 0.3 cm Durchmesser) waren mit Silikonkautschuk SE-30 (10 %) auf Chromosorb W oder OV-17 (3 %) gefüllt.
Die Retentionszeiten (t_r) wurden ohne Benutzung von Eichsubstanzen bestimmt. Ihre Reproduzierbarkeit erwies sich unter den GC-Bedingungen als nur unbefriedigend. Deshalb werden die t_r-Werte nicht als substanzspezifische Größen im Rahmen der physikalischen Daten einer jeden Substanz aufgeführt, sondern am Ende des experimentellen Teils in Form einer Tabelle zusammengefaßt. Die Retentionszeiten sind immer in Minuten angegeben und mit Bezug auf den Einspritzzeitpunkt berechnet.
Die präparative Gaschromatographie erfolgte auf einem Gerät der Fa. Varian ‚Aerograph Modell 920' (Trägergas: Helium, Durchfluß: ca. 110 ml/min, Detektor: WL, Säule: gepackte Aluminiumsäule, Durchmesser: ca. 6 mm). Als Säulenmaterial diente Silikonkautschuk SE 30 (10 %) auf Chromosorb W.

Zur Aufnahme von *Dünnschichtchromatogrammen* (DC) wurden mit Kieselgel G nach Stahl (E. Merck) beschichtete Glasplatten (9·15 cm^2) verwendet. Als Laufmittel erwies sich meist ein binäres Gemisch aus Petrolether (Siedebereich 50 – 70°C oder 40 – 60°C) und Aceton (10 : 1 bis 5 : 2) als am besten geeignet. Die Anfärbung der Chromatogramme erfolgte mit Iod oder durch Besprühen mit Chromschwefelsäure bzw. Molybdatophosphorsäure und anschließendem Erhitzen auf ca. 220°C. Einige polare Adamantanderivate sind nur durch wiederholtes Ansprühen und Entwickeln erkennbar.

Bei der zur Reinigung von Rohprodukten herangezogenen Säulenchromatographie wurde Kieselgel (0.05 – 0.1 mm) der Fa. Herrmann, Köln in Glassäulen variabler Größe verwendet. Die mobile Phase bestand aus Petrolether/Aceton-Gemischen oder aus reinen Lösungsmitteln meist Dichlormethan.

4.2 Liste der dargestellten Verbindungen

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,3,5,7-tetracarbonsäure-tetramethylester 3 (Meerweinester)

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,3,5,7-tetracarbonsäure-3,7-dimethylester 4

** Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5

Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6

Darstellung von 6 im Eintopfverfahren aus 15

** Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7

* Racematspaltung der Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7

Über das Dehydroabietylaminsalz

Über das Chininsalz

** Veresterung der enantiomeren Säuren 7

Brom-methylacrylsäure-methylester 10

Cyclohexanon-2,4-dicarbonsäure-dimethylester 11

* Cyclohexan-2,4-dicarbonsäure-dimethylester-2(2-propenyl-2-carbonsäure-methylester) 13

Durch Enaminalkylierung von 11

Durch direkte Alkylierung von 11

* Esterkondensation von 13

Bicylo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 14

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15

3,7-Dibrom-bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 17

* Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-diglyoxylsäure-diethylester 18

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-2,6-bisenamin 19

* Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3-carbonsäure-methylester 20
Aus dem Bisenamin 19
Aus dem Diketon 15
* Bicyclo[3.3.1] nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-N-phenylamid 21
* Bicyclo[3.3.1] nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-N-methylamid 22
* 1,5--Dicycano-adamantan-2,6-dion 25
* 2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-adamantan-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 26
* 2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-bis(hydroxymethylen)-adamantan 27
* 2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-bis(4p-toluolsulfonyloxymethylen)-adamantan 28
* 2,2 ;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-diiodomethylen-adamantan 30
* 1,5-Bis(hydroxymethylen)-adamantan-2,6-dion 31
* 1,5-Bis(4p-toluolsulfonyloxymethylen)-adamantan-2,6-dion 33
* 1,5-Dimethyl-adamantan-2,6-dion 35
** 1,5-Dibrom-adamantan-2,6-dion 37
* 6,6-Ethylen-dimercapto-1,5-dimethyl-adamantan-2-on 38
* 2,2;6,6-Bis(ethylendimercapto)-1,5-dimethyl-adamantan 39
* 1,5-Dimethyl-2-hydroxy-adamantan 40
* 1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41
** 6,6-Ethylendimercapto-1,5-dimetoxycoarbonyl-adamantan-2-on 42
** 2,2;6,6-Bis(ethylendimercapto)-1,5-dimetoxycarbonyl-adamantan 43
** 1,5-Dicarbomethoxy-2-hydroxy-adamantan 44
Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 45
Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure 46
* 1,5-Dicyano-adamantan-2-on 51

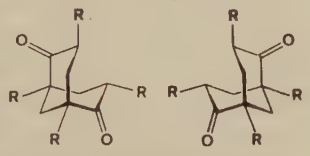
In dieser Aufstellung kennzeichnet *ein Stern* solche Verbindungen, die bisher unbekannt sind. Ein *Doppel-Stern* deutet an, daß diese Substanz als Racemat bereits beschrieben ist, in der vorliegenden Arbeit aber erstmals optisch aktiv hergestellt wird. Alle anderen *nicht* gekennzeichneten Verbindungen sind bekannt.

Für Verbidungen, die sowohl racemisch als auch optisch aktiv dargestellt wurden, sind meist die Versuchsvorschriften der optisch aktiv erhaltenen Produkte aufgeführt.

Unverändert aus der Literatur übernommene Versuchsvorschriften werden im experimentellen Teil wiedergegeben durch den Substanznamen und der im Rahmen dieser Arbeit zugeordneten Nummer, woran sich dann lediglich noch in einem kurzen Satz der Autorenname mit der Ziffer des Literaturzitats anschließt.

Die von H. Meerwein und V. Prelog schon vor einigen Jahrzehnten hergestellten Verbindungen 3, 5, 14 und 15 sind seinerzeit durch Schmelzpunkte, Derivate und Elementaranalysen charakterisiert worden; bisher nicht erschienene spektroskopische Daten (^{1}H-NMR, IR, MS) dieser ‚klassischen' Verbindungen werden der Vollständigkeit halber hier im experimentellen Teil aufgeführt.

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,3,5,7-tetracarbonsäure-tetramethylester 3 (Meerwein-Ester):



In einem sechs Liter Kolben mit zwei Rückflußkühlern, die man durch aufgesetzte Literkugeln gegen Überlauf sichert, wird eine Mischung aus 1000 g (7.5 mol) Malonester und 400 ml 35 %igem Formaldehyd bis zur klaren Lösung mit Methanol versetzt. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren gibt man 30 ml Diethylamin in einer Portion hinzu. Nach einigen Minuten beginnt ein heftiges Sieden und starkes Aufschäumen. Man rührt über Nacht, verdünnt mit Methylenchlorid, trennt die untere Phase ab und extrahiert die wässrige Lösung noch dreimal. Waschen der vereinigten organischen Extrakte mit 5 %-iger Schwefelsäure und Wasser ergibt nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen ein farbloses, zähflüssiges Reaktionsgemisch (1043 – 1140 g).

Dieses gießt man in eine aus 165 g Natrium sowie 1600 ml käuflichem Methanol hergestellten Natriummethylatlösung und refluxiert über Nacht. Es entsteht eine gelbe, zähe Masse, aus der man im Wasserstrahlvakuum alle flüchtigen Bestandteile abzieht. Der verbleibende gelbliche Kuchen wird unter Eiskühlung zunächst mit Eisstückchen, dann mit insgesamt 8 l Wasser versetzt und bis zur Lösung gerührt. Durch Einleiten von Kohlendioxid wird das Kondensationsprodukt ausgefällt. Man saugt ab, wäscht gründlich mit Wasser und trocknet durch Ausbreiten auf Filterpapier an der Luft. Es verbleiben 490 – 510 g schwach rosa gefärbtes kristallines Produkt.

Smp. : 163°C (163 – 164°C)[13]

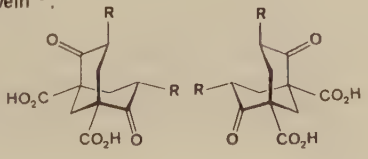
^{1}H-NMR : δ = 12.1(s,2Enol-H) / 3.8(s12H,$COOCH_3$) / 2.9(4H an C-4 und C-8) / 2.35 (2H an C-9)ppm

IR : σ = 1755(C=O und COOR der Ketoform) / 1671(Enolform) / 1622(C=C) / 1420 /1320 / 1010 cm^{-1}

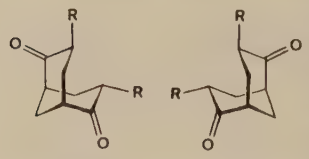
MS : $\frac{m}{e}$ = 384(M^+) / 352(M-CH_3OH)$^+$

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,3,5,7-tetracarbonsäure-3,7-dimethylester 4:

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift von H. Meerwein[13].



Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5:

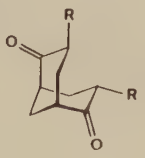


Die Darstellung kann nach der von Prelog und Seiwerth[20] beschriebenen Decarboxylierung von 4 in kleinen Portionen erfolgen. Als wesentlich einfacher hat sich jedoch die Herstellung von 5 aus Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 erwiesen:
In einer Stickstoffatmosphäre werden 95 g einer (durch Waschen mit PE vom Paraffinöl befreiten) Natriumhydridsuspension*(= 3.16 mol reines Natriumhydrid) mit 700 ml trockenem Kohlensäure-ester und 250 ml trockenem HMPT aufgeschlämmt. Als zusätzliches Lösungsmittel verwendet man 150 ml absolutes Benzol. Über einen Materialdrehtrichter gibt man zunächst 2.5 – 5 g Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 hinzu und erwärmt zum Starten der Reaktion auf 70 – 80°C Badtemperatur. Der Reaktionsbeginn ist durch Wasserstoffentwicklung und Beigefärbung der Suspension erkennbar; man fügt die Hauptmenge des Diketons (97.5 – 95g) portionsweise so zu, daß die Lösung mäßig siedet. Nach beendeter Zugabe wird ein bis drei Stunden bei 100°C Badtemperatur unter Rückfluß gekocht, wobei man die Bildung des Diketo-diesters 5 dünnschichtchromatographisch verfolgen kann. Unter reduziertem Druck wird soweit wie möglich eingeengt, überschüssiges Natriumhydrid mit wenig kaltem Ethanol sowie Wasser zerstört und auf ein Salzsäure/Eis-Gemisch gegossen. Man extrhiert mehrmals mit Benzol, wäscht die organische Phase anschließen mit Wasser, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft bis zur Trockne ein. Das mit quantitativer Ausbeute gebildete Rohprodukt wird aus wässrigem Ethanol umkristallisiert. Es verbleiben 138 – 150 g (78 – 85 %) kristallines Material.

Smp. : 140°C (136 – 140°C)[20]
^{1}H-NMR : δ = 12.05(2H, Enol-H) / 3.75(6H,s,$COOCH_3$) / 2.8 – 2.4(6H an C-1, C-4, C-5, C-8) 1.8(t, 2H an C-9)
IR : σ = 1657(Enolform) / 1614(C=C) / 1440 / 1360 / 1280 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 268(M^+,b) / 236 / 208 /180

* Man kann auch die Natriumhydrid-Suspension direkt verwenden, muß dann aber nach Absaugen des Reaktionsprodukts mehrmals mit Petrolether den Kristallen anhaftendes Paraffinöl auswaschen

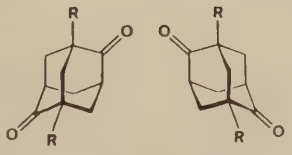
(+)-(1S,3R,5S,7R)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-dimethylester 5:



Zu 425 mg Natriumhydridsuspension (die man zunächst mit trockenem Petrolether ölfrei wäscht) werden unter Argon 1 ml HMPT, 5 ml trockener Kohlensäureester und 3 ml absolutes Benzol gegeben. In kleinen Portionen trägt man 300 mg (1,9 mmol) (+)-(1R,5R)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6 dion ein und läßt anschließend bei etwa 70°C Badtemperatur 2,5 Stunden rühren. Nach der Aufarbeitung so wie im Falle des Racemats verbleiben 490 ml Rohprodukt (79 %), das durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Aceton 10 : 1 gereinigt wird.

Smp. : 154 – 155°C Racemat: 140°C
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 254 (17041) nm in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 255 (16971) nm in Ethanol
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 260.8(+19.7) / 217.6(-8.6) nm in Acetonitril
R_{red} = +50.5 [260 nm] und -28.7 [217 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 261.4(17.9) / 218.6(-7.5)nm in Ethanol
R_{red} = +46.86 [261 nm] und -21.85 [219 nm]
ORD : [α] = +120.5 bei 589 nm
+127.7 bei 578 nm
+154.2 bei 546 nm
+359.0 bei 436 nm
+850.1 bei 365 nm

Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6 :



Die Darstellung kann nach dem von V. Prelog und R. Seiwerth[20] beschriebenen Verfahren erfolgen, wobei eine Rohausbeute von 25 % resultiert. Vorteilhafter ist folgendes Vorgehen:
50 g (0,185 mol) des Diketo-diesters 5 werden in 320 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und unter Stickstoff zu einem Gemisch bestehend aus trockenem THF und 26 g Natriumhydrid-Suspension (die man mit Petrolether ölfrei wäscht I = 20.8 g (0.867 mol) reinem Natriumhydrid I) getropft, so daß die Wasserstoffentwicklung unter Kontrolle bleibt. Nach beendeter Zugabe wird ca. eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt und unter Rühren auf Raumtemperatur abgekühlt. Zeigt sich keine Wasserstoffentwicklung mehr, tropft man der olivgrünen Suspension langsam 230 ml (3.275 mol) frisch destilliertes Methylen-

bromid zu. Dabei erwärmt man auf 60°C Badtemperatur und läßt 22 Stunden bei dieser Temperatur Rühren. Überschüssiges Alkylierungsmittel und THF werden unter reduziertem Druck abdestilliert*. Es verbleibt ein trockener, dünensandartiger Rückstand, den man unter Kühlung mit etwa 800 ml Eiswasser vorsichtig zersetzt. Das verbleibende feste Produkt wird abgesaugt und mit Wasser und wenig kaltem Ethanol gewaschen. Die Ausbeute beträgt 26.1 - 37 g (50 - 71%)**. Ein Teil des festen Materials wird aus Essigester umkristallisiert.

Smp. : 233°C (236°C)[20]
^{1}H-NMR: δ = 3.75(s,6H,COOMe) / 2.9 – 2.2(10 Gerüst-H;2.8;2.57;2.35) ppm
IR : σ = 1757(ROC=O) / 1738(R C=O) / 1460 / 1440 / 1260 / 1200 / 1060 cm^{-1}
MS : = 280(M^+,b) / 248 / 220
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 284(34) in Methanol
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285(37) in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285(39) in Dioxan
^{13}C-NMR: δ = 207.2(C-2 und C-6) / 169.9(COOR) / 56.3(s,C-1 und C-5) / 52.7(q, COOMe) / 44.5(d,C-3 und C-7) / 42.7 und 39.4(t,C-8 und C-10) 41.1(t,C-4 und C-9)

Darstellung von 6 im Eintopfverfahren aus Bicyclo 3.3.1 nonan-2,6-dion 15:

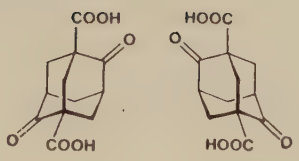
Das Diketon 15 setzt man nach der bei 5 beschriebenen Methode mit Natriumhydrid und Kohlensäureester in HMPT um. An Stelle der nach ein bis dreistündigem Erhitzen auf 100°C beschriebenen Hydrolyse tropft man bei 60°C eine 10fach molare Menge Methylenbromid zu und läßt bei dieser Temperatur über Nacht rühren. Analoge Aufarbeitung wie im Falle des Ketoesters 5 ergibt eine 20%ige Ausbeute an ringgeschlossenem Produkt, dessen physikalische Daten mit denen des Materials der zweistufigen Synthese übereinstimmten.

* Spätere destillative Aufarbeitung ermöglicht die Wiedergewinnung des Methylenbromids.

** Eine 71%ige Ausbeute resultierte aus einem nicht reproduzierbaren Ansatz, bei dem im Laufe des Rührens über Nacht wegen eines zu gering abgeschwächten Stickstoffstromes alle flüchtigen Bestandteile abgeblasen wurden; der verbliebene trockene, graue Rückstand wurde aufgearbeitet.

Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7:

Die unter Bildung von 7 verlaufende Spaltung des Diketo-esters 6 wird nach der Vorschrift von Prelog und Seiwerth[20] durchgeführt. Die Ausbeute ist quantitativ.



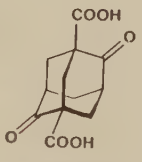
Smp: 292 – 295°C (286°C Korr.)[20]
IR : σ = 3400 - 2300/1745(Schulter)/1726(HOC=O)
MS : $\frac{m}{e}$ = 252(M^+) / 208 / 190 / 162
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 288(37) / 208(423) nm in Dioxan

Racematspaltung der Diketo-dicarbonsäure 7:

1) Isolierung des (–)-Enatiomeren

Eine heiße Lösung aus 25 g (0.099 mol) racemischer Säure 7 in 200 ml 90%igem wässrigen Aceton wird mit einer Lösung von 57 g (0.2 mol) käuflichem Dehydroabietylamin in 250 ml warmen Aceton vereinigt. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fallen aus der klaren, gelben Lösung rasch farblose Kristalle aus, die abgesaugt und zweimal mit eiskaltem Aceton gewaschen werden. Nach Trocknen verbleiben 40 g farbloses Diastereomerensalz (98% Ausbeute bezogen auf die Hälfte der eingesetzten racemischen Säure) das einer fraktionierten Kristallisation aus 80%igem wässrigem Ethanol unterworfen wird.
Die erste Kristallisation erfolgt aus etwa 1300 ml Lösungsmittel, wobei man im Heizpilz langsam über Nacht abkühlen läßt. Nach Absaugen und einmaligem Waschen mit eiskaltem Ethanol resultiert 20.7 g farbloses Salz.
Die zweite Kristallisation erfordert zum Lösen des Salzes etwa einen Liter 80%iges Ethanol und liefert 18 g kristallines Material.

Hydrolyse des Dehydroabietylaminsalzes:
18 g Dehydroabietylammoniumsalz werden bei Raumtemperatur mit 100 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung und 300 ml Ether 30 min. gerührt. Nach vollständiger Lösung trennt man die organische Phase ab und wäscht sie noch zweimal mit Natriumcarbonatlösung. Die vereinigten wässrigen Phasen werden sorgfältig dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man säuert die alkalische Phase an und dampft bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit trockenem Aceton in einem Soxhlet extrahiert. Anschließend destilliert man das Aceton unter reduziertem Druck ab.

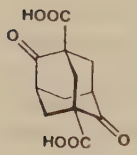


Es verbleiben 4.1 rohe Säure (= 74.3 % bezogen auf Diastereomerensalz bzw = 32.8 % bezogen auf die Hälfte des zu Beginn eingesetzten racemischen Säure). Man kristallisiert aus Aceton – Wasser um. Die Säure zersetzt sich bei 324°C.

Smp: >324°C
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 300.6(-0.021) / 293.0(-0.021) / 207(-0.402) nm in Ethanol

2) Isolierung des (+)-Enantiomeren

Die Mutterlauge der Fällung des Dehydroabietylamiumsalzes der Säure 7 sowie die der ersten Kristallisation werden vereinigt, eingedampft und der Rückstand wie eben beschrieben zersetzt. Es resultieren 12.8 g (0.051 mol) angereicherte Säure, die man in ca. 250 ml 95 %igem wässrigen Aceton unter Erwärmen löst und mit einer heißen Lösung aus 33 g (0.102 mol) Chinin in etwa 500 ml Aceton versetzt. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur abkühlen, saugt den farblosen Niederschlag ab und wäscht mit eiskaltem Aceton. Es verbleiben 41 g Chininsalz (90 % Ausbeute bezogen auf eingesetzte Säure) das man aus 70 %igem wässrigen Aceton fraktioniert kristallisiert. Die erste mit ca. 350 ml Lösungsmittel durchgeführte Kristallisation ergibt über Nacht nach Absaugen und Waschen mit eiskaltem Aceton 26.7 g Salz. Die zweite Kristallisation erfolgt aus 600 ml 70 %igem wässrigen Aceton und liefert 17.5 g Salz. Man kristallisiert ein drittes mal aus 400 ml Lösungsmittel, wobei 9 g farbloses Material verbleiben.



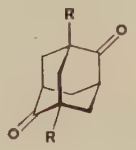
Hydrolyse des Chininsalzes:
Nach dem bei der Spaltung des Dehydroabietylaminsalzes geschilderten Verfahren ergibt sich aus 9 g Chininsalz 2.32 g rohe Säure (= 92 % bezogen auf Diastereomerensalz bzw. 18 % bezogen auf eingesetzte angereicherte Säure).

Smp: Zersetzung bei 320°C
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 301.3(+0.022) / 294.6(+0.022) / 199.4(+0.390) nm
R_{red} =0.06 in Ethanol
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 310(+0.025) / 300(+0.036) / 290(+0.031) nm in Dioxan
R_{red} = 0.09
CH-Anal.: C: 57.14 (ber. 56.99) / H: 4.91 (ber. 4.8o)

Veresterung der optisch aktiven Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure 7:

Die optisch aktiven Säuren (1R,3R,5R,7R) bzw. (1S,3S,5S,7S)-7 werden unter Feuchtigkeitsausschluß in absolutem Methanol gekocht, dem einige Tropfen konz. Schwefelsäure zugefügt sind. Nach sieben Stunden wird im Vakuum eingeengt, mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknen und abdestillieren des Lösungsmittels ergibt die Ester (1R,3R,5R,7R)- bzw. (1S,3S,5S,7S)-6 in quantitativer Ausbeute. Beide Enantiomeren kristallisieren aus Essigester.

(1R,3R,5R,7R)-Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6:

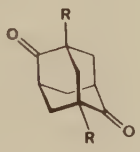


Smp. : 174 – 175°C Racemat: 232°C $(236°C)^{20}$

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 298.4(-0.102) / 209.8(-0.653) nm in Acetonitril

ORD : $[\alpha]$ = -2.2 bei 589 nm (c = 1.6 Chloroform)
= -2.4 bei 578 nm
= -2.9 bei 546 nm
= -7.1 bei 436 nm
= -18.1 bei 365 nm
$[\alpha]$ = -0.50 bei 365 nm (c = 0.61 Methanol)

(1S,3S,5S,7S)-Adamantan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 6:



Smp. : 175°C

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 298.6(+0.103) / 209.4(+0.632) nm in Acetonitril
R_{red} = 0.268
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 299.5(+0.068) / 207.8(+0.604) nm in Methanol
R_{red} = 0.197
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 299.9(+0.056) nm in Dioxan
R_{red} = 0.151

ORD : $[\alpha]$ = +2.2 bei 589 nm (c = 1.7 Chloroform)
= + 2.6 bei 578 nm
= +2.8 bei 546 nm
= +7.3 bei 436 nm
= +17.6 bei 365 nm
$[\alpha]$ = +0.50 bei 365 nm (c = 0.58 Methanol)

CH-Anal. : C: 59.89 (ber. 59.99) / H: 5.67 (ber. 5.75)

Die ^{1}H-NMR-, IR- und MS-Spektren von (1R,3R,5R,7R)-6 und (1S,3S,5S,7S)-6 stimmen mit denen des Racemats überein.

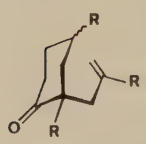
Brom-methylacrylsäure-methylester 10:

Man arbeitet nach der Vorschrift von A. F. Ferris[27].

Cycohexanon-2,4-dicarbonsäure-dimethylester 11:

Die Darstellung erfolgt nach der Methode von H. A. Bruson und T. W. Riener[27].

Cyclohexanon-2,4-dicarbonsäure-dimethylester-2(2-propenyl-2-carbonsäure-methylester 13:



RACEMAT

1) Enamin-Alkylierung des Ketoesters 11:
5.74 g (0.021 mol) des Enamins von 11 werden mit 2.09 g Triethylamin in 25 ml trockenem Acetonitril vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Während einer halben Stunde tropft man dann eine Lösung von 3.9 g (0.021mol) 10 in 20 ml trockenem Acetonitril zu und kocht unter Rückfluß. Nach 2—16 Stunden gibt man 5 ml 5 %ige Essigsäure hinzu, refluxiert noch eine Stunde, verdünnt mit 150 ml Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das mit einer Rohausbeute von 70 % (bezogen auf das zur Enaminbildung eingesetzte Keton 11) resultierende bräunliche Öl wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Petrolether/Aceton 10 : 1).

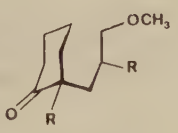
2) Direktalkylierung des Ketoesters 11:
1.1 g (0.005 mol) 11 werden in 10 ml absolutem t.-Butanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 0.97 g (0.005 mol) 10 in 15 ml absolutem t.-Butanol versetzt. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur und erwärmt noch drei Stunden auf 60°C. Man dampft ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, säuert leicht an und extrahiert mit Ether. Nach Abziehen des lösungsmittels im Vakuum verbleibt der farblose, ölige Trimethylester 13. Die Ausbeute beträgt 1,7 g (100 %).

^{1}H-NMR: δ = 6.23 (breit, 1H,C=CH) ber. 6.14 / 5.6(s breit,1H,C=CH) ber. 5.58 / 3.75 (s,3H,C=C–COOMe) / 3.69(s,6H,C–COOMe) / 2.9–1.5(9H) ppm
IR : σ = 1720 / 1620 / 1430 / 1200 / 1150 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 312(M^+,b) / 280 / 252 / 220 / 192

1H-NMR des mit Brommethylacerylsäure*ethyl*ester erhaltenen Alkylierungsprodukt:
^{1}H-NMR: δ = 6.2(wie oben) / 5.6(wie oben) / 4.22(q,2H,COOEt) / 3.7 und 3.78(s, zus. 6H, COOMe) / 2.1–1.7(9Gerüst-H) / 1.3(t,3H) ppm

Esterkondensation von 13:

800 mg Natrium werden in etwa 30 ml absolutem Methanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung des Trimethylesters 13 (ca. 1 g) in 10 ml absolutem Methanol versetzt. Man kocht über Nacht unter Rückfluß und arbeitet auf. Durch präparative Gaschromatographie werden die beiden isolierbaren Komponenten getrennt, von denen eine als nicht umgesetztes Ausgagnsmaterial 13 identifiziert werden könnte. Die zweite ölige Komponente (13a) gibt folgende spektroskopische Daten.



RACEMAT

^{1}H-NMR: δ = 3.7(s,9H,COOMe) / 3.5(m,2H,CH_2–OR) / 3.3(s,3H,OMe) / 2.8–1.5(10H:2.32;
IR : σ = 2850(OMe) / 1710 / 1420 / 1220 / 1150 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 344(M^+)

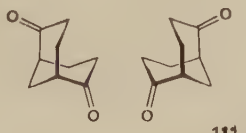
Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 14:

Man arbeitet nach der Vorschrift von H. Meerwein[13].

Smp. : 185–187°C (187–188°C)[13]
^{1}H-NMR: δ = 3.78(s,6H,COOMe) / 3.0–2.1(10 Gerüst-H) ppm
IR : σ = 1775 / 1725 / 1420 / 1200 / 1070 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 268(M^+) / 236 / 208 / 55(b)

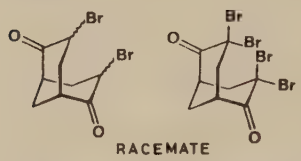
Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15:

Die Darstellung erfolgt nach dem von H.Meerwein[13] oder H. Stetter[32] beschriebenen Verfahren.



Smp. : 143°C (138–140°C)

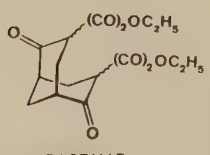
3,7-Dibrom-bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 16 und 3,3;7,7-Tetrabrom-bicyclo[3.3.1]noanan-2,6-dion 17:



Beide Verbindungen 16 und 17 werden nach den Angaben von T. A. Klimova[29] synthetisiert. Wegen eines Druckfehlers in der Versuchsvorschrift für die Verbindung 16 ist die Menge Brom nicht (angegeben) in ml sondern in g einzusetzen; anderenfalls entsteht das tetrabromierte Produkt.

Smp. 16: 137°C (166°C)[29]
Smp. 17: 146–148°C (148°C)[29]

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-diglyoxylsäurediethylester 18:

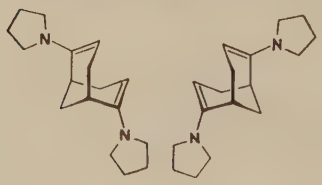


1,14 g (0.0075 mol Bicyclononan-2,6-dion 15 werden mit 40 ml absolutem Benzol und 0.408 g (0.017 mol) reinem Natriumhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend tropft man langsam 6 ml Oxalsäurediethylester in Benzol gelöst hinzu und refluxiert 18 Stunden. Das nach üblicher Aufarbeitung verbleibende gelbliche Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Aceton 10 : 3) gereinigt, wobei 0.75 g (28 %) farbloses Öl verbleiben.

MS: $\frac{m}{e}$ = 352(M^+) / 334 / 279 / 251 / 205(b) / 177

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-2,6-bisenamin 19:

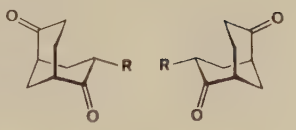
Die Darstellung erfolgt nach dem von Stetter[32] beschriebenen Verfahren.



Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3-carbonsäuremethylester 20:

1) Syntese aus dem Bisenamin 19:

Aus 4 g (0.026 mol) Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15 stellt man nach Stetter[32] das Bispyrrolidin-Enamin 19 her, das als Rohprodukt in Benzol gelöst mit 10 ml (= 12.2 g = 0.113 mol) Chlorameisensäuremethylester versetzt und 12 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre refluxiert wird. Man hydrolysiert mit 10 %iger Salzsäure, trennt die Phasen, wäscht die organische, trocknet und dampft im Vakuum ein. Die dünnschichtchromatographische Analyse zeigt ein Gemisch der Komponenten 15, 5 und 20, das man durch Säulenchromatographie mit Petrolether/Aceton 10 : 1 trennt; dabei fallen die drei Produkte im Verhältnis 1 : 1.2 : 1 an.



2) Synthese aus Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion 15:

Eine Lösung aus 1.52 g (0.01 mol) 15 in 20 ml Glyme und 20 ml Dimethylcarbonat wird tropfenweise unter Stickstoff zu einer Suspension aus 3.06 g (0.124 mol) reinem Natriumhydrid und 10 ml Glyme getropft, wobei man gelinde erwärmt. Sind etwa 10 % der Lösung zugetropft, gibt man der Mischung 0.612 g einer 25 %igen Suspension von Kaliumhydrid in Paraffinöl zu (= 0.15 g = 0.004 mol reinem KH). Anschließend wird die restliche Menge des Diketons zugetropft und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man hydrolysiert vorsichtig mit Eiswasser und arbeitet wie üblich auf. Die säulenchromatographische Trennung des isolierten Rohprodukts (Petrolether/Aceton 5 : 1) ergab eine 22 %ige Ausbeute an Mono-substitutionsprodukt 20. Der Rest besteht aus Disubstitutionsprodukt 5 und hauptsächlich Ausgangsmaterial.

Smp. : 125 – 127°C

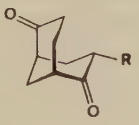
^{1}H-NMR : δ = 12.03(s,1H,C=C–OH)/3.72(s,3H,COOMe)/2.9 – 1.8(10H: 2.73;2.3;1.98)ppm

IR : σ = 1724(R_2C=O)/1667(C=O enol. Ketoester)/1440/1360/1280/1100 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 210(M^+) / 178(b) / 150 / 122

3) (1S,3S,5R)-Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3-carbonsäure-methylester 20:

Bei der säulenchromatographischen Reinigung von (1R,3S,5R,7S)-5 konnte eine Fraktion aufgefangen werden, die den optisch aktiven Mono-ester (1S,3S,5R)-20 enthielt. Die angefallene Menge reichte zur Aufnahme eines CD-Spektrums.



CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 294.6(+1.97) / 256.8(+5.01) / 216.6(-2.37) nm in Acetonitril

R_{red} = +22.4 [340–230 nm]

R_{red} = -5.22 [229–198 nm]

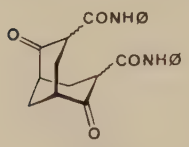
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 299.8(+1.45) / 253.8(+2.76) / 217(-1.30) nm in Ethanol

R_{red} = +13.13 [340–230 nm]

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 254(9036) nm in Acetonitril

$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 253(5725) nm in Ethanol

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-N-phenyldiamid 21:

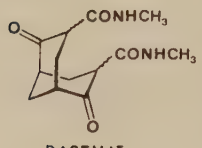


RACEMAT

Die aus 1 g (0.006 mol) 15 erhaltene Menge Bisenamin 19 wird in trockenem Aceton gelöst und tropfenweise mit einer Mischung aus 2 ml Phenylisocyanat und 20 ml absolutem Aceton versetzt, wobei eine leicht exotherme Reaktion eintritt und die Bildung eines Niederschlags zu beobachten ist. Man rührt drei Stunden bei Raumtemperatur, dampft bis zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ethanol, kocht kurz zur vollständigen Lösung auf und tropft 15 ml 2n Salzsäure zu. Man rührt noch 30 Minuten und saugt die Kristalle ab, die mit kaltem Wasser und Ethanol gewaschen werden. Die Ausbeute bezogen auf eigesetztes Keton beträgt 78 %. Zur Reinigung wird ein Teil in 1n Kalilauge gelöst, mit Äther extrahiert, angesäuert und über Nacht perforiert.

Smp. : 254°C (unter Zersetzung)
^{1}H-NMR : δ = 11–10.8 (breit,2H) / 8.5–7.6(10 aromat. H) ppm in d_6-DMSO
IR : σ = 3350(NH) / 1638(freies C=O) / 1597 / 1526 / 1450 / 1320 / 760 / 690 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 390(M^+) / 93(b)

Bicyclo[3.3.1]nonan-2,6-dion-3,7-dicarbonsäure-N-methyldiamid 22:

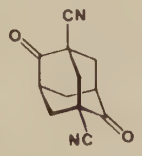


RACEMAT

Das Rohprodukt des aus 1 g (0.006 mol) Diketon 15 resultierende Bisenamins19 wird tropfenweise mit 1 ml (0.017 mol) Methylisocyanat in absolutem Chloroform versetzt. Man refluxiert 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß, engt die rötlich-braune Lösung ein, versetzt mit 10 ml Ethanol und 10 ml 10 %iger Salzsäure, kocht noch 30 min unter Rückfluß und dampft ein. Der resultierende Festkörper wurde in 5 %iger Natronlauge gelöst mit Methylenchlorid versetzt und geschüttelt; die wässrige Phase wird angesäuert und die gebildeten Kristalle abgesaugt. Nach Waschen mit Ethanol und Trocknen verbleibt 1 g (57 % bezogen auf 15). Man kann aus Ethanol, dem einige Tropfen Wasser zugefügt sind umkristallisieren.

Smp. : 245°C
IR : σ = 3400(NH) / 1647(freiesC=O) / 1544 / 1370 / 1310 / 1130 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 266(M^+, b) / 235 / 207

Eintopfverfahren zur Darstellung von (1R,3S,5R,7S)-1,5-Dicyano-adamantan-2,6-dion 25:



0.5 g (0.002 mol) der Säure (3S)-7 werden in 15 ml absolutem Benzol gelöst, mit 8 ml Thionylchlorid versetzt und 12 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Man dampft im Vakuum bis zur Trockne ein, löst den Rückstand in 8 ml trockenem Benzol und gießt in ca. 40°C warmes von NH_3 durchströmtes Benzol. Die sofort entstehende gelbe Suspension wird noch 15 Minuten mit Ammoniakgas behandelt und dann 2–3 Stunden refluxiert.

Man dampft bis zur Trockne unter reduziertem Druck ein, versetzt den Rückstand mit 15 ml absolutem Benzol, 7.5 ml Phosphoroxidchlorid sowie 0.15 ml trockenem Pyridin und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Alle im Wasserstrahlvakuum leicht flüchtigen Bestandteile werden abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Methylenchlorid perforiert. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Zur Charakterisierung des verbleibenden Produkts wird ein Teil durch präparative Gaschromatographie gereinigt.

Smp. : 295°C (Racemat: 240°C unter Zersetzung)

IR : σ = 2240(CN schwach) / 1743(C=O) /1470 / 1070 / 980 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 214(M^+) / 92(b)

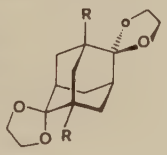
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285(35) nm in Acetonitril
Zum UV-Spektrum in Ethanol vergl. Kapitel 3.1 (Seite 62).

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 308.9(+0.128) / 299.4(+0.201) / 290.5(+0.185) nm in Acetonitril
R_{red} = 0.58
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 297.5(+0.042) / 291.4(+0.044) nm in Ethanol (vergl. Kap. 3.1)
R_{red} = 0.14
: $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 309;7(0.092) / 300.9(0.141) / 292.7(0.125) nm in Dioxan
R_{red} = 0.38

CH-Anal. : C: 67.00(ber. 67.28) / H: 4.79(ber. 4.71)

1-H-NMR- und $[\alpha]_D$-Daten wegen schlechter Löslichkeit nicht bestimmt.

(1R,3R,5R,7R)-2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-adamantan-1,5-dicarbonsäure-dimethylester 26:



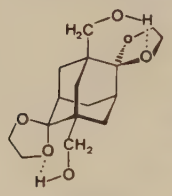
6g (0.021 mol) des Ketoesters (3R)-6 und 12 ml Ethylenglykol werden mit zwei Spatelspitzen p-Toluolsulfonylchlorid in Toluol 18 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht*. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, wäscht mit 5 %iger Natronlauge so-

*Die Ketalisierung des racemischen Esters 6 ist bereits nach 6–9 Stunden beendet.

wie Wasser und destilliert unter reduziertem Druck ab. Das Ketal bleibt in quantitativer Rohausbeute zurück und kann aus Ethanol umkristallisiert werden.

Smp. : 156°C (Racemat: 151°C)
^{1}H-NMR : δ = 3.84(s,4H,O–CH_2–CH_2–O) / 3.6(s,6H,COOMe) / 2.5-1.7(2H:2.4;4H:2.17: 1.9) ppm
IR : σ = 1737(MeOC=O) / 1450 / 1430 / 1280 / 1220 / 1120 / 1070 / 960 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 398(M^+) / 99(b)
UV : λ_{max}(ε) = 212(278) nm in Acetonitril
CD : λ_{max}(Δε) = 220.6(-0.478) / 214.7(-0.526) / 208.2(-0.466) nm in Acetonitril
R_{red} = -1.49[243-202nm]
ORD : [α]= -2.1 bei 589 nm (c = 1.2 Chloroform)
= -3.3 bei 578 nm
= -2.9 bei 546 nm
= -4.7 bei 436 nm
= -8.9 bei 365 nm

(1S,3R,5S,7R)-2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-bis(hydroxymethylen)-adamantan 27:

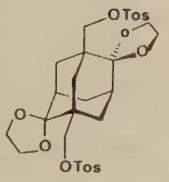


5.5 g (0.015 mol) des Ketoesters (3R)-26 werden in einem 1 : 1 Gemisch aus trockenem Methylenchlorid und absolutem THF gelöst und zu 1.25 g (0.033 mol) Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Stickstoff getropft. Nach beendeter Zugabe kocht man zwei Stunden unter Rückfluß, zerstört überschüssiges Alanat nach Abkühlen durch Zutropfen einer gesättigten Magnesiumsulfatlösung bis sich der Niederschlag leicht absetzt und filtriert durch eine Extraktionshülse. Das Filtrat wird eingedampft, der Hülsenrückstand über Nacht mit Methylenchlorid extrahiert und dann ebenfalls eingedampft. Man nimmt beide Rückstände in Methylenchlorid auf, vereinigt sie , wäscht mit Wasser, trocknet und dampft im Vakuum ein. Die Ausbeute an farblosem, kristallinen Material beträgt 3,9 g (83.7 %). Man kristallisiert aus einem Aceton bzw. Essigester-Methylethylketon-Gemisch um.

Smp. : 187 - 188°C (Racemat: 174 - 176°C)
^{1}H-NMR : δ = 3.98(s,8H,O–CH_2–CH_2–O)/3.4(br. d,4H,CH_2–OH,J=5Hz)/2.7(br. t,2H,OH) 2.0 - 1.5(10H:1.83;1.64) ppm
D_2O: 2.7 ppm verschwindet / 3.4(s,4H) ppm
IR : σ = 3600 – 2700(OH) / 1440 / 1400 / 1360 / 1300 / 1000 / 920 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 312(M^+) / 99(b)

ORD : $[\alpha]$ = -0.9 bei 589 nm (c = 1.0 Ethanol)
= -1.0 bei 578 nm
= - 0.8 bei 546 nm
= - 0.8 bei 436 nm
= -0.9 bei 365 nm

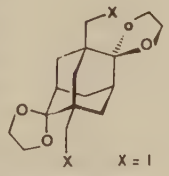
2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-bis(4p-toluolsulfonyloxymethylen)-adamantan 28:



0.624g (0.002 mol) racemischer Ketalalkohol 27 in 5 ml absolutem Pyridin werden portionsweise mit 0.8 g (0.004 mol) Tosylchlorid unter Eiskühlung versetzt. Man läßt insgesamt 6 Stunden bei Raumtemperatur rühren, wobei sich nach etwa 2 Stunden farblose Kristalle abscheiden. Das Pyridin wird soweit wie möglich im Vakuum abdestilliert, der Rückstand auf Eis-Salzsäure gegossen, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingedampft. Die säulenchromatographische Reinigung mit Dichlormethan-Aceton (15 : 1) als Laufmittel ergibt farbloses , kristallines Material.

Smp. : 220°C
^{1}H-NMR : δ = 7.8 - 7.1(q,8H,Aromat) / 3.75 zwei s, 12H, OCH_2–CH_2O und CH_2–OTos) / 2.4(s,6H,CH_3–Ar) / 1.9 - 1.4(10H: 1.7; 1.58) ppm
IR : σ = 1580 / 1440 / 1350 u. 1160 (SO_2–O) / 1080 / 950 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 620(M^+) / 449 / 277(b)

2,2;6,6-Bis(ethylendioxy)-1,5-diiodomethylen-adamantan 30:



Eine Mischung aus 0,48 g (0.77 mol) racemischem Tosylat 28, 0.475 g (2.86 mmol) Kaliumiodid und 10 ml trockenem Dimethylformamid wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Trocknen der organischen Phase und Eindampfen verbleiben 0.2 g öliges, gelbes Produkt, das durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid) gereinigt wird. Es verbleiben 0.05 g nahezu farbloses Iodid; es ist gut löslich in Benzol und fast unlöslich in Diethylether.

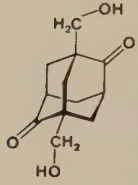
Smp. : 228°C

^{1}H-NMR : δ = 3.9(s,8H,OCH_2–CH_2O) / 3.3(s,4H,CH_2I) / 2.2 - 1.2(m,10H,1.7) ppm

IR : σ = 1120 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = kein M^+ / 405(b, M-I) / 277

(1S,3R,5S,7R)-1,5-Bis(hydroxymethylen)-adamantan-2,6-dion 31:



6 g (0.02 mol) (3R)-27 werden bei Raumtemperatur in 15 ml 47 %iger Bromwasserstoffsäure gerührt. Unter dünnschichtchromatographischer Verfolgung der Reaktion fügt man nach etwa 12 Stunden weitere 3 ml Bromwasserstoffsäure hinzu und rührt noch zwei Stunden*. Nach Verdünnen mit Wasser wird über Nacht gerührt und mit Dichlormethan perforiert. Man trocknet die organische Phase und dampft im Vakuum ein. Dabei verbleiben 5.13 g öliges Produkt die säulenchromatographische Reinigung mit Petrolether - Aceton 2 : 1 ergibt 3.3 g (76.7 %) farbloses Öl, das beim versetzen mit kaltem Chloroform kristallisierte.

Smp. : 113 - 115°C (Racemat: 111 - 112°C)

^{1}H-NMR : δ = 3.5(d,4H,CH_2–OH,J = 7Hz) / 2.9 - 1.6(12H: 2.73;2.5;2.4;2.0) ppm

IR : σ = 3600 - 3300(OH) / 1720(C=O) / 1450 / 1120 / 1030 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 224(M^+,b)

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 287 (38) in Ethanol

$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 287 (42) in Acetonitril

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 286.8(-0.01) nm in Ethanol

R_{red} = -0.031 [328 - 306 nm]

R_{red} = +0.002 [306 - 282 nm]

$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 313.4(+0.015) / 305.4(+0.016) / 297.4(+0.011) nm in Acetonitril

R_{red} = +0.033

ORD : [α] = +5.6 bei 589 nm

= +5.7 bei 578 nm

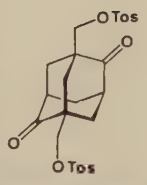
= +6.3 bei 546 nm

= +11.3 bei 436 nm

= +18.7 bei 365 nm

*Im Falle des racemischen Ketalalkohols 27 war die Spaltung schon nach etwa 6 Stunden beendet.

(1S,3R,5S,7R)-1,5-Bis(4p-toluolsulfonyloxymethylen)-adamantan-2,6-dion 33:



3.2 g (0.014 mol) des Ketoalkohols (3R)-31 werden in 10 ml absolutem Pyridin und 5 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C gibt man während einer Stunde portionsweise 6.8 g (0.056 mol) Tosylchlorid hinzu und rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur, wobei Kristalle ausfallen. Man gießt auf ein Gemisch aus Eis und konzentrierter Salzsäure, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und dampft unter reduziertem Druck ein. Das farblose öl entsteht in qauntitativer Ausbeute und läßt sich über eine Filtriersäule mit Methylenchlorid reinigen. Es resultieren 6 g (78 %) öliges Produkt, das bei längerem Stehen kristallisiert. Aus wässrigem Ethanol ergeben sich schwach gelb gefärbte Kristalle.

Smp. : 130°C (Racemat: 167 - 168°C)

^{1}H-NMR : δ = 7.8 - 7.1(q,8H,Aromat) / 3.96(s,4H,CH_2—OTos) / 2.9 - 1.7(16H: 2.68; 2.4,s, CH_3—Ar; 2.19; 2.0) ppm

IR : σ = 3050 / 1730 / 1600 / 1500 / 1380 / 1170 / 990 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 532(M^+) / 91(b)

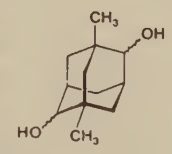
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 223 (23217) nm in Acetonitril

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 302.4 (+0.085) nm in Acetonitril

R_{red} = +0.211 [328 - 274 nm]

ORD : [α] =+ 5.6 bei 589 nm (c = 1.1 Chloroform)
=+ 9.6 bei 578 nm
=+10.9 bei 546 nm
=+20.5 bei 436 nm
=+34.5 bei 365 nm

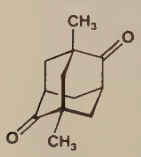
Reduktion des Bistosylats (3R)-33:



In einer Stickstoffatmosphäre werden 6 g (0.011 mol) Ketotosylat (3R)-33 in 40 ml absolutem Dioxan gelöst und zu einer Aufschlämmung von 1.3 g (0.034 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml trockenem Dioxan bei Raumtemperatur zugetropft. Bei langsamem Erwärmen erfolgt ein heftiges Sieden. Man kocht noch drei Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen versetzt man bis zur klaren Lösung mit 20 %iger Schwefelsäure und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen und Eindampfen der organischen Phase entsteht das ölige Rohprodukt in quantitativer Ausbeute. Auf eine weitere Reinigung und chromatographische Trennung des Gemisches der entstandenen isomeren Alkohole (deren R_f-Werte nahezu identisch sind) wird verzichtet, da sich eine Oxidation zu einem einheitlichen Produkt anschließt.

^{1}H-NMR : δ = 3.35(breit,2H,CH–OH) / 2.2 - 1.95(12H: 2.84; 2.53; 2.26;1.0) / 0.85(breit s , CH_3) ppm
D_2O: 2.53 veringerte Intensität

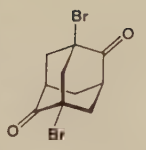
(1S,3R,5S,7R)-1,5-Dimethyl-adamantan-2,6-dion 35:



2.2 g des Isomerengemischs der Alkohole (3R)-34 werden in Aceton gelöst und portionsweise mit 2n Jones Reagenz bei 0°C versetzt. Nach beendeter Zugabe (es kommt zu keiner Verfärbung des Jones-Reagenz mehr) wird überschüssiges Reagenz durch i-Propanol zerstört. Die erhaltene schlammige Mischung wird unter reduziertem Druck eingeengt, mit Wasser versetzt und durch Methylenchloridextraktion isoliert man das Reaktionsprodukt. Es resultieren 2.0 g (92 %) kristallines Material, das aus Petrolether-Aceton 2 : 1 umkristallisiert wird. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether — Aceton 10 : 1) der dabei erhaltenen Mutterlauge resultieren 1.61 g (74 % bezogen auf eingesetztes Ketotosylat (3R)-33) kristallines Dimethyl-adamantandion. Die Gesamtausbeute an (3R)-35 bezogen auf die zu Anfang der Synthese eingesetzten Säure (3R)-7 beträgt 33.5 %.

Smp. : 187°C (Racemat: 151 - 152°C)
^{1}H-NMR : δ = 2.7(t,2H,CO–CH) / 2.4 - 1.5(8H: 2.24: 2.08;1.93) / 1.05(s,6H,CH_3) ppm
IR : σ = 1725 / 1460 / 1380 / 1300 / 1090 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 192(M^+,b)
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 286(38) nm in Ethanol
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 287(32) nm in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 287(37) nm in Cyclohexan
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 301.6(-0.037) / 295.0(-0.040) nm in Ethanol
R_{red} = 0.125
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 310.5(-0.028) / 300.3(-0.044) / 291.7(-0.042) nm in Acetanitril
R_{red} = -0.134
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 314.9(-0.039) / 304.5(-0.064) / 294.8(-0.059) / 285.9(-0.044) nm in Cyclohexan
R_{red} = -0.170
ORD : $[\alpha]$ = -1.0 bei 589 nm (c=2.2 Chloroform)
= -1.1 bei 578 nm
= -1.3 bei 536 nm
= -3.4 bei 436 nm
= -10.1 bei 365nm
CH-Anal. : C: 74.17(ber. 74.96) / H: 8.48(ber. 8.39)

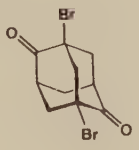
(1R,3R,5R,7R)-1,5-Dibrom-adamantan-2,6-dion 37:



0.5 g (0.002 mol) (3R)-7 werden in ca. 10 ml destilliertem Wasser suspensiert und durch Zugabe von 5 %iger Kaliumhydroxid-Lösung neutralisiert. Zu dieser erwärmten Lösung tropft man eine ebenfalls warme Lösung bestehend aus 0.8 g (0.005 mol) Silbernitrat in 5 ml destilliertem Wasser. Dabei bildet sich ein farbloser Niederschlag des Silbersalzes 36 der Dicarbonsäure 7, der unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur noch etwa eine Stunde gerührt wird. Man saugt ab, wäscht den farblosen Niederschlag mit Wasser, Ethanol sowie Ether und bewahrt ihn über Nacht im Trockenschrank bei 100°C auf. Es resultieren 0.75 g (82 %) gräulich-pulvriges Material das man in einem dickwandigen Glasdruckgefäß mit 4 ml Brom bei 100 - 110°C Badtemperatur rührt. Anschließend wird vorsichtig belüftet (CO_2-Entwicklung), überschüssiges Brom mit einem Fön abgedampft und der gelbliche Rückstand mit Dichlormethan in einer Soxhlet-Apparatur extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels verbleiben 0.425 g gelbliches Produkt (82 % bezogen auf Silbersalz bzw. 66.5 % bezogen auf eingesetzte Säure). Die Reinigung kann durch Umkristallisation aus Methylethylketon, surch Sublimation oder Säulenchromatographie mit Methylenchlorid erfolgen.

Smp. : 310°C (Racemat 307 - 310°C unter Zersetzung)
^{1}H-NMR : δ = 3.8 - 2 (Hauptpeaks bei 3.2, 3.1,2.8,2.4) ppm
wenig aussagekräftig, da schlecht löslich in $CDCl_3$
IR : σ = 1746 / 1460 / 1260 / 1030 / 790 / 777 cm^{-1} in KBr
MS : $\frac{m}{e}$ = 324, 322, 320(Molekülionen) / 241, 243 / 213, 215 / 185, 187 / 133 / 105 (b)
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 287(29) nm in Acetonitril
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 312.0(+0.096) / 301.5(+0.151) / 292.6(+0.141) nm in Acetonitril
R_{red} = +0.479
CH-Anal. : C: 37.62(ber. 37.30) / H: 3.05(ber. 3.13)

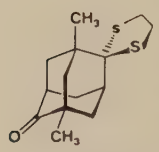
(1S,3S,5S,7S)-1,5-Dibrom-adamantan-2,6-dion 37:



Analoge Versuchsdurchführung wie im Falle von (3R)-37 ausgehend von (3S)-7.

Smp. : 310°C
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 312.0(-0.096) / 301.4(-0.155) / 292.1(-0.145) / 209.0(+2.22) nm in Acetonitril
R_{red} = -0.487[330 - 253 nm]
R_{red} = +6.16[250 - 198 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 312.0(-0.086) / 302.2(-0.136) / 292.9(-0.132) in Dioxan
R_{red} = -0.446

(1S,3R,5S7R)-6,6-Ethylen-dimercapto-1,5-dimethyl-adamantan-2-on 38:



0.720 g (0.004 mol) Dimethyl-diketon (3R)-35 werden in trockenem Chloroform gelöst und bei 0°C mit 0.169 g (0.002 mol = 0.15 ml) Ethandithiol-1,2 sowie 3 ml BF_3-Etherat versetzt. Anschließend läßt man 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt als überwiegende Komponente unverändertes Ausgangsmaterial. Man fügt weitere 0.07 ml Ethandithiol und 2 ml BF_3-Etherat zu, läßt noch 7 Stunden rühren, versetzt dann mit 10 %iger Natronlauge und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Pertolether-Aceton- Gemisch ansteigender Polarität liefert 460 mg 38, 70 mg bis-dithioacetalisiertes Produkt 39 und 350 mg Ausgangsmaterial .

(3R)-38 ergibt folgende spektroskopische Daten:

Smp. : 120 - 122°C

^{1}H-NMR : δ = 3.24(s,4H,S–CH_2CH_2–S) / 2.6 - 1.4(10H: 2.33; 2.06; 1.86; 1.66) / 1.1(s,3H, CH_3) / 0.93(s,3H,CH_3) ppm

IR : σ = 1718 / 1450 / 1100 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 268 (M^+,b)

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 282 (33) nm in Ethanol

$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 283 (15) / 237 (393) nm in Acetonitril

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$= 296.2 (+0.008) nm in Ethanol

R_{red} = 0.017

$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 306.6(+0.005) / 298.4(+0.004) / 242.8(-0.082) nm in Acetonitril

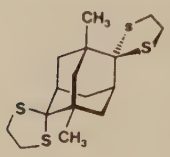
R_{red} = +0.01[320 - 275 nm]

R_{red} = -0.176 [265 - 228 nm]

ORD : $[\alpha]$ = 0° bei 589 nm (c = 1.2 Chloroform)

= 1.3 bei 365 nm

Das Bis-dithioacetal (1S,3R,5S,7R)-39 liefert folgende physikalische Daten:



Smp. : =141 - 142°C

^{1}H-NMR : δ = 3.18(s,8H,S–CH_2CH_2–S) / 2.25 - 1.4(10H: 2.12; 1.9; 1.62) 1.03(s,6H,CH_3)

IR : σ = 2950 / 1460 / 1370 / 1280 / 1100 / 960 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 344 (M^+)

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ =241 (538) nm in Acetonitril

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ =241.9 (-0.137) nm in Acetonitril

R_{red} = -0.318[273 - 223 nm]

ORD : $[\alpha]$ = -1.3 bei 589 nm (c = 1.3 Chloroform)

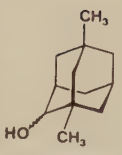
= -1.7 bei 578 nm

= -2.3 bei 536 nm

= -4.6 bei 436 nm

= -9.4 bei 365 nm

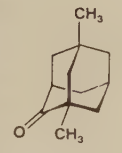
(1S,3R,5S,7S)-1,5-Dimethyl-2-hydroxy-adamantan 40:



460 mg (3R)-38 werden mit 12 g Raney-Nickel W2 (das man frisch herstellt) in Ethanol 42 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert die heiße Lösung durch einen Doppelfaltenfilter, wäscht den Rückstand mehrmals mit heißem Ethanol und engt die alkoholische Lösung unter reduziertem Druck ein. Man nimmt den Rückstand in Methylenchlorid auf, filtriert vom unlöslichen Nickelsulfid ab und dampft ein. Es verbleiben 210 mg (68 %) farbloses, öliges Produkt. Auf eine weitere Reinigung oder Trennung der gebildeten isomeren Alkohole wird verzichtet, da sich eine Oxidation anschließt.

^{1}H-NMR : δ = 3.35(2H,CH—OH) / 2.0 - 1.0(14H: 1.9; 1.63 OH; 1.38; 1.2) / 0.87 und 0.8(6H CH_3) ppm

(1S,3R,5S,7S)- 1,5-Dimethyl-adamantan-2-on 41:



Das bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel erhaltene Rohprodukt der isomeren Alkohole wird in 20 ml Aceton gelöst und mit etwa 3 ml 2 n Jones-Reagenz bei 0°C oxidiert. Man rührt noch 30 Minuten bei Raumtemperatur und zerstört überschüssiges Reagenz durch tropfenweise Zugabe von i-Propanol. Man dampft ein, versetzt den Rückstand mit etwa 30 ml Wasser und extrahiert mit Dichlormethan Nach Trocknen und Einengen bei milden Wasserbadtemperaturen (aufgrund der leichten Flüchtigkeit von (3R)-41 sollte nur leichtes Vakuum angelegt werden) verbleibt das Dimethyladamantanon als farbloses Öl (170 mg), das durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid) gereinigt wird.

^{1}H-NMR : δ = 2.6 - 1.4(12H: 2.5; 1.88; 1.7; 1.54) / 0.93 und 0;85(zwei s,6H,CH_3) ppm

IR : σ = 2950 / 1712 / 1440 / 1100 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 178(M^+) / 107(b)

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 278 (35) in Ethanol

$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 277 (28) in Acetonitril

$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 279 (24) in Cyclhexan

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 294.6 (-0.020) nm in Ethanol

R_{red} = -0.059

$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 309.5 (-0.014) / 299.8 (-0.023) / 291.5 (-0.023) nm in Acetonitril

R_{red} = -0.070

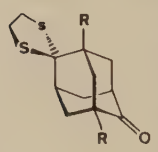
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 314.4 (-0.014) / 303.5 (-0.026) / 294.4 (-0.025) nm in Cyclohexan

R_{red} = -0.081

ORD : $[\alpha]$ = -1.1 bei 589 nm
= -1.4 bei 578 nm
= -1.7 bei 536 nm
= -2.9 bei 436 nm
= -6.5 bei 365 nm

CH-Anal. : C: 74.17 (ber. 74.97) / H: 8.48 (ber. 8.39)

(1S,3S,5S,7S)-6,6-Ethylendimercapto-1,5-dimethoxycarbonyl-adamantan-2-on 42:



1 g (0.004 mol) Diketodiester (3S)-6 werden in 10 ml absolutem Methylenchlorid gelöst, bei 0°C mit 0.16 ml Ethandithiol-1,2 sowie 3.5 ml BF_3-Etherat versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. In der Kälte tropft man 15 ml 0.1 n Natronlauge zu, trennt die Phasen, schüttelt die organische noch einmal mit 5 ml 0.1 n Natronlauge und Wasser, trocknet und dampft im Vakuum ein. Das erhaltene Produkt wird an Kieselgel mit einem Petrolether-Aceton-Gemisch (10 : 1) chromatographiert. Dabei erhält man zunächst 350 mg (3S)-2,2; 6,6-Bis-ethylendimercapto-1,5-dimethoxycarbonyl-adamantan 43, danach 220 mg (17.3 %) gewünschtes monoacetalisiertes Produkt 42 und schließlich 440 mg Ausgangsdiketon. 42 läßt sich aus Ethanol umkristallisieren, und gibt folgende spektroskopische Daten:

Smp. : 104°C (Racemat: 130 - 131°C)[19]

^{1}H-NMR : δ = 3.72 und 3.66(zwei s,6H,COOMe) / 3.21(s,4H,$(SCH_2)_2$) / 2.9 - 1.0(10H: 2.65; 2.45) ppm

IR : σ = 1756(MeOC=O) / 1738(R_2C=O) / 1420 / 1250 /1090 cm^{-1}

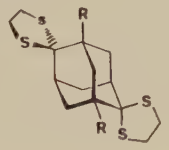
MS : $\frac{m}{e}$ = 356(M^+) / 297(b) / 265 / 237

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285 (20) nm in Acetonitril

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 299.8 (+0.045) / 247 (-0.185) / 216.6 (+0.774 nm in Methanol
R_{red} = +0.117 [321 - 270 nm]
R_{red} = -0.363 [270 - 236 nm]
R_{red} = +2.006 [236 - 200 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 307.0 (+0.051) / 297.8 (+0.069) / 245.8 (-0.268) / 215.2 (+0.87) nm in Acetonitril
R_{red} = +0.181 [323 - 268 nm]
R_{red} = -0.524 [268 - 236 nm]
R_{red} = +2.292 [236 - 194 nm]

ORD : $[\alpha]$ = +3.3 bei 589 nm (c = 1.3 Chloroform)
= +3.9 bei 578 nm
= + 5.5 bei 546 nm
= +11.5 bei 436 nm
= +22.2 bei 365 nm

(1S,3S,5S,7S)-2,2;6,6-Bis(ethylendimercapto)-1,5-dimethoxycarbonyl-adamantan 43:

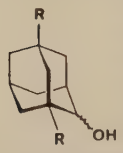


Smp. : 176°C (Racemat: 214 - 215°C)[19]
^{1}H-NMR : δ = 3.62(s,6H,COOMe) / 3.12(s,8H,$(SCH_2)2$) / 2.7 - 2.1(10H: 2.52; 2.37; 2.19) ppm
IR : σ = 1738(MeOC=O) / 1440 / 1250 / 1090 / 970 cm^{-1}
MS : $\frac{m}{e}$ = 432(M^+) / 373(b) / 341 / 313
UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 237(616) / 227(618) nm in Acetonitril
CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 276.6(-0.084) / 247.2(-0.588) / 220(+0.481) nm in Acetonitril
R_{red} = -1.471[308 - 233 nm]
R_{red} = +0.747[233 - 213 nm]
ORD : $[\alpha]$ = +5.2 bei 589 nm (c = 2.4 Chloroform)
= +5.4 bei 578 nm
= +6.4 bei 536 nm
= +12.1 bei 436 nm
= +20.9 bei 365 nm

Rückbildung des Diketo-esters (3S)-6 aus dem Bis-dithioacetal (3S)-43:

350 mg (0.8 mmol) optisch aktives Bis-dithioacetal 43 werden mit 2.68 g (4.8 mmol) Cerammoniumnitrat versetzt und in 20 ml 75 %igem wässrigen Acetonitril zwei Stunden bei 0°C und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Waschen der organischen Phasen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen ergibt einen semikristallinen Rückstand gelblicher Färbung. Dieser wird an 100 g Kieselgel mit Petrolether-Aceton 10 : 1 chromatographiert. Dabei erhält man 100 mg unumgesetztes Bis-dithioacetal 43, 95 mg Mono-dithioacetal 42 sowie 86 mg des gewünschten Diketons 6.
Arbeitet man nach obiger Vorschrift allerdings ohne Eisbad und bei Verwendung der doppelten Menge Cerammoniumnitrat, erhält man nach zehnstündiger Reaktionszeit aus 500 mg Bis-dithioacetal nach Säulenchromatographie 160 mg (55 %) des Diketo-diesters 6.

(1S,3S,5S,7R)-1,5-Dicarbomethoxy-2-hydroxy-adamantan 44:

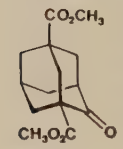


470 mg des Monoketo-monodithioacetals (3S)-42 werden mit 11 g frisch hergestelltem Raney-Nickel W2 in Ethanol 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert, wäscht den Rückstand mehrmals mit heißem Ethanol, dampft das Filtrat im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Chloroform auf und filtriert. Nach Eindampfen unter reduziertem Druck verbleiben 300 mg (87 %) der isomeren Alkohole 44 als farbloses Öl., das nach längerem Stehen fest wird.

Smp. : 68 - 70°C

^{1}H-NMR : δ = 4.0(1H,CH–OH) / 3.66 und 3.60(zwei s,6H,COOMe) / 3.0 - 1.4(13H: 3 - 2.6 breit; 2.1; 2.0; 1.84) ppm
D_2O: 3 - 2.6 ppm verschwindet (OH)

(1S,3S,5S,7R)-Adamantan-2-on-1,5-dimethylester 45:



Das rohe Alkoholgemisch (3S)-44 wird in Aceton gelöst und mit ca. 2 n Jones-Reagenz oxidiert. Nach analoger Reaktionsdurchführung wie im Falle der Dimethylverbindung 41 resultieren 280 mg kristallines Material, das sich aus einem Petrolether-Aceton-Gemisch (5 : 1) umkristallisieren läßt.
Die Ausbeut beträgt 235 mg.

Smp. : 106°C (Racemat: 84 - 85°C)19

1H-NMR : δ = 3.68 und 3.62 (zwei s, 6H,COOMe) / 2.8 - 1.8 (12H: 2.54; 2.2; 2.04) ppm

IR : σ = 1750(Schulter) / 1741(MeOC=O) / 1725(R_2C=O) / 1440 / 1260 /1100 cm^{-1}

MS : $\frac{m}{e}$ = 266 (M^+) / 238 / 206(b) / 178

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 282 (22) nm in Methanol
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285 (19) nm in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 285 (22) nm in Dioxan)

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 308.0(+0.036) / 299.1(+0.056) / 291.4(0.055) / 210.2(0.368) nm in
R_{red} = +0.167 [325 - 252 nm] in Methanol
R_{red} = +1.101 [242 - 197 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 308.0(0.041) / 299.1(+0.060) / 292.1(+0.055) / 211.6(0.425) nm in
R_{red} = +0.168 [326 - 260 nm] Acetonitril
R_{red} = +1.435 [250 - 199 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 309.3(+0.020) / 300.1(+0.028) / 291.1(+0,024) nm in Dioxan
R_{red} = +0.068 [320 - 260 nm]

ORD : [α] = +3.3 bei 589 nm
= +3.6 bei 578 nm
= +4.2 bei 536 nm
= +9.0 bei 436 nm
=+18.8 bei 365 nm

CH-Anal. : C: 62.90 (ber. 63.15) / H: 6.89 (ber. 6.81)

(1S,3S,5S,7R)-Adamantan-2-on-1,5-dicarbonsäure 46:

340 mg Adamantancarbonsäuredimethylester (3S)-45 werden mit 5 ml Eisessig und 2.5 ml konzentrierter Salzsäure fünf Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampft man bis zur Trockne ein, wobei ein gelblicher , fester Rückstand verbleibt (280 mg, 92 %), der sich am besten durch Sublimation im Hochvakuum reinigen läßt (180°C bei 10^{-1}Torr).

Smp. : 226 - 228°C (Racemat: 223 - 224°C)[19]

IR : σ = 3200 - 2200 / 1741 / 1704 cm^{-1} in KBr

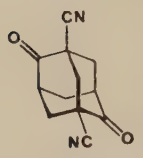
MS : $\frac{m}{e}$ = kein M^+ / 194 / 109(b)

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 272 (40) nm in Ethanol
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 284 (31) nm in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 284 (21) nm in Dioxan

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 298.1(+0.032) / 294.0(+0.032) nm in Methanol
R_{red} = 0.096
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 297.7(+0.020) nm in Ethanol
R_{red} = 0.053
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 308.5(+0.037) / 298.5(+0.058) / 292.9 (+0.054) / 215.4(+0.354) nm in Acetonitril
R_{red} = +0.176 [327 - 259 nm]
R_{red} = +1.234 [260 - 202 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 399.8(+0.011) / 299.2(+0.014) / 291.8(+0.011) nm in Dioxan
R_{red} = +0.030 [317 - 269 nm]

CH-Anal. : C: 60.57 (ber. 60.49) / H: 6.03 (ber. 5.92)

Eintopfverfahren zur Darstellung von (1R,3S,5S,7R)-1,5-Dicyano-adamantan-2-on 51:



250 mg Monoketo-diester (3S)-46 werden in absolutem Benzol (10 ml) mit 0.1 ml wasserfreiem Dimethylformamid und 5 ml Thionylchlorid fünf Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Anschließend zieht man im Wasserstrahlvakuum alle leicht flüchtigen Komponenten ab und löst den Rückstand in absolutem Benzol. Diese Lösung des entstandenen Säurechlorids (3S)-47 wird in heißes Benzol getropft, das von Ammoniakgas durchströmt wird. Die Bildung des Amids (3S)-50 ist nach einstündigem Kochen beendet. Wiederum werden alle im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur flüchtigen Bestandteile abgezogen und der aus dem Amid (3S)-50 sowie Ammoniumchlorid bestehende Rückstand mit 5 ml Phosphoroxidchlorid und 5 Tropfen absolutem Pyridin versetzt. Man erwärmt 10 Stunden (Heizstufe I), dampft ein, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Nach Waschen , Trocknen und Eindampfen der organischen Phase erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Petrolether-Aceton 10 : 1.5.
Die Ausbeute beträgt 120 mg (57 %) bezogen auf eingesetzte Dicarbonsäure (3S)-46.

Smp. : 268 - 270°C

^{1}H-NMR : δ = 2.87 (t,1H,C-1) / 2.66; 2.38; 2.09 (zusammen 11H) ppm

IR : σ = 2240 (CN) / 1746 / 1450 / 1040 cm^{-1}

MS : = 200 (M^+) / 172 (b) / 145

UV : $\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 280 (26) nm in Acetonitril
$\lambda_{max}(\varepsilon)$ = 279 (31) nm in Dioxan

CD : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 310.2 (+0.006) / 300.1 (+0.012) / 291.1 (+0.012) nm in Ethanol
R_{red} = 0.037 [320 - 257 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ =307.5 (+0.073) / 298.8 (+0.119) / 289.1 (+0.116) nm inAcetonitril
R_{red} = 0.351 [322 - 252 nm]
$\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 309.3 (+0.054) / 299.8 (+0.085) / 290.6 (+0.081) / 284.5 (+0.063) nm in Dioxan
R_{red} = 0.247 [326 - 252 nm]

CH-Anal. : C: 71.72 (ber. 71.98) / H: 6.11 (ber. 6.04)

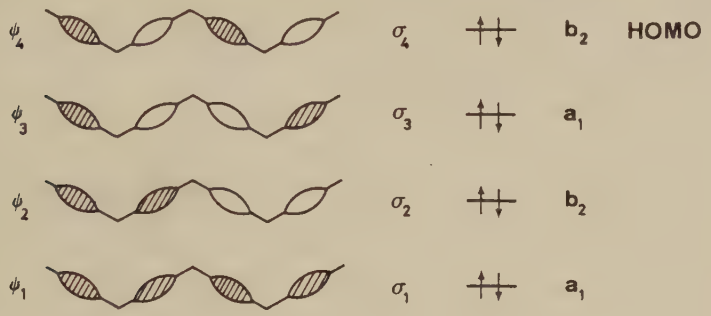
Gaschromatographische Analyse:

Tabelle der Retentionszeiten einiger Substanzen

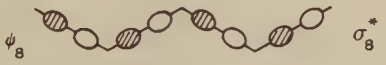
Substanz	Temperatur	t_r in min
6	208	4.7
25	199	4.8
26	214	11.8
31	191	4.8
33	194	2.2
35	185	2.3
37	241	5.5
38	185	12.5
39	230	14.5
41	178	2.0
42	247	7.4
43	247	26.8
45	208	4.2
51	177	6.4

Anhang A: Besetzte σ-Molekülorbitale der planaren Zick-Zack-Kette.

Das mit Hilfe des Projektionsoperators gewonnene Ergebnis der Wellenfunktionen für die vier σ-Molekülorbitale läßt sich zeichnerisch wiedergeben: Durch die willkürliche Festlegung, daß alle in den Wellenfunktionen ψ_1 bis ψ_4 mit positivem Vorzeichen auftretenden σ-Parameter schraffiert werden, erhält man folgende graphische Darstellung der σ-Molekülorbitale:



Man erkennt, daß σ_4 als energiereichstes, besetztes σ-Molekülorbital resultiert.
Das höchste *unbesetzte* σ-Molekülorbital dieser Bindungsstruktur sieht zum Vergleich folgendermaßen aus:



Anhang B: Herleitung des σ-HOMO für das Adamantangerüst.

Die Symmetrieelemente des Adamantans bilden die Punktgruppe T_d. Bei der Herleitung des höchsten besetzten σ-Molekülorbitals muß die Darstellung $\Gamma_{(\sigma)}$ generiert werden, wozu die auf Symmetrieelementen liegenden σ-Orbitale ausschlaggebend sind (vergl. Abb. 47).

T_d	I	$8C_3$	$3C_2$	$6S_4$	$6\sigma_d$
A_1	1	1	1	1	1
A_2	1	1	1	-1	-1
E	2	-1	2	0	0
T_1	3	0	-1	1	-1
T_2	3	0	-1	-1	1

$\Gamma_{(\sigma)} = (12, 0, 0, 0, 12)$

Reduktion nach der Burnside-Formel ergibt:

$\Gamma_{(\sigma)} = a_1 \otimes e \otimes t_1 \otimes 2t_2$

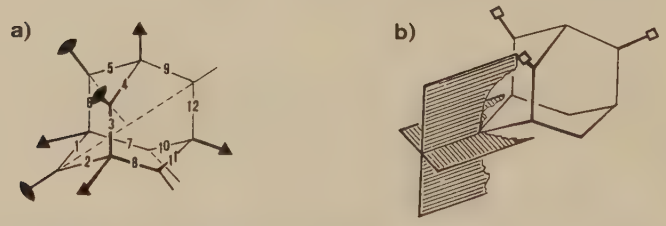
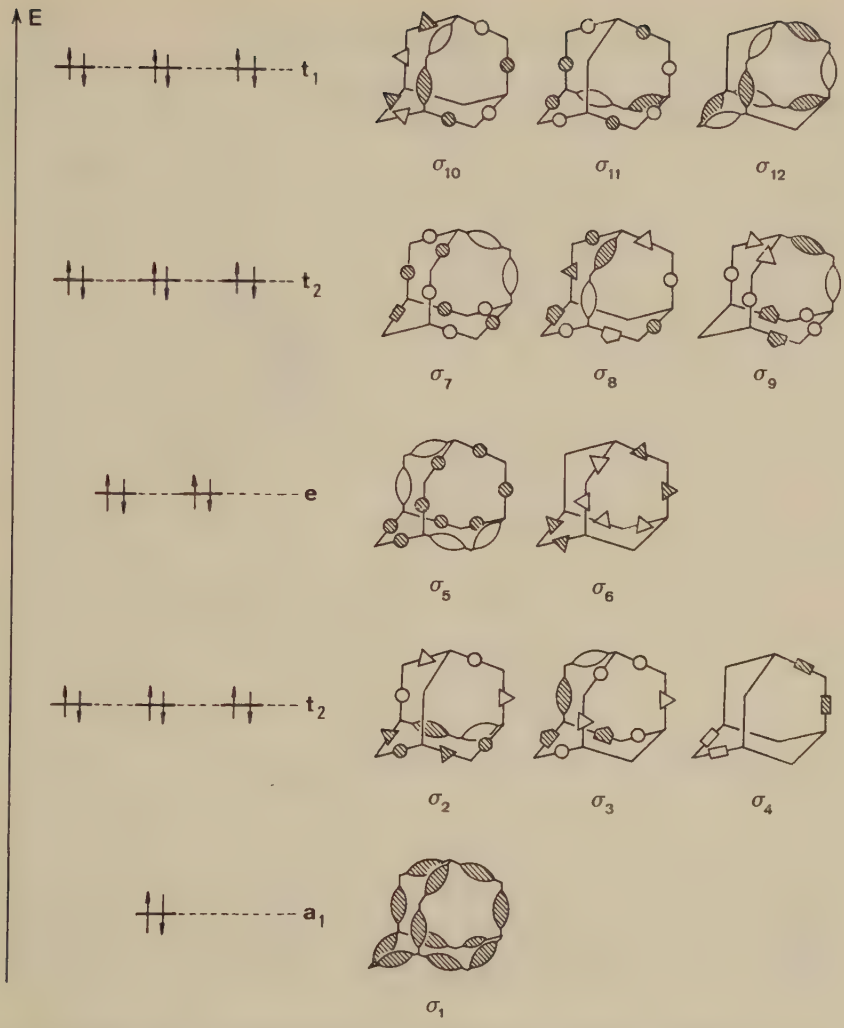


Abb. 47: Nummerierung der σ-Bindungsorbitale sowie Symmetrieelemente a) erster und b) zweiter Art; bei letzteren sind lediglich zwei von insgesamt sechs Spiegelebenen angedeutet.

Die Anwendung des Projektionsoperators erfordert die Durchführung aller 24 Symmetrieoperationen mit jedem der 12σ-Bindungsorbitale. Nach der Bildung von Linearkombinationen resultieren für das Adamantangerüst die auf der folgenden Seite aufgeführten 12σ-Molekülorbitale, von denen aufgrund der hohen Symmetrie des Moleküls zahlreiche entartet sind.



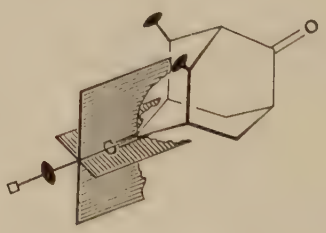
Die Atomorbitale der einzelnen Bindungen des Gerüsts sind durch verschieden Symbole (○, ⬯, △) dargestellt; diese n-Ecke geben die relative Größe der Koeffizienten an, so wie sie sich bei Anwendung des Projektionsoperators als Faktoren ergeben. Zu σ_9 gehört beispielsweise folgende Wellenfunktion:

$$\sigma_9 = -1\sigma_3 - 3\sigma_4 - 3\sigma_5 - 1\sigma_6 + 5\sigma_7 + 5\sigma_8 + 2\sigma_9 - 1\sigma_{10} - 1\sigma_{11} - 2\sigma_{12}$$

Anhang C: Herleitung des σ-HOMO für das Adamantan-2,6-dion-Gerüst.

Adamantan-2,6-dion gehört zur Punktgruppe D_{2d} (vergl. Abb. 48).

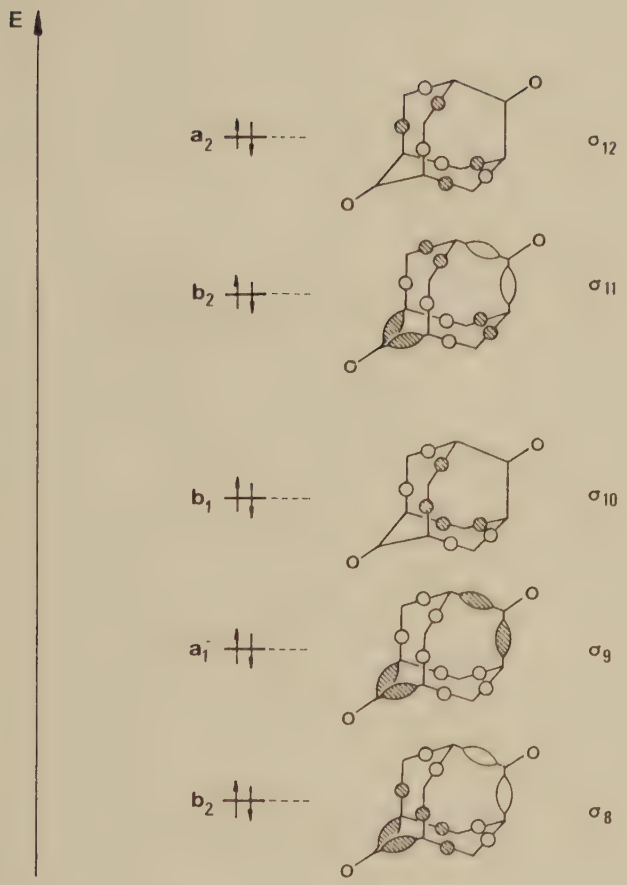
$2D_2$	I	$2S_4$	C_2	$2C_2'$	$2\sigma_d$
A_1	1	1	1	1	1
A_2	1	1	1	-1	-1
B_1	1	-1	1	1	-1
B_2	1	-1	1	-1	1
E	2	0	2	0	0



$$\Gamma_{(\sigma)} = (12, 0, 0, 0, 4) \quad = \quad \Gamma_{(\sigma)} = 2a_1 \otimes a_2 \otimes b_1 \otimes 2b_2 \otimes 3e$$

Abb. 48: Charakterentafel und Symmetrieelemente des Adamantan-2,6-dions.

Entsprechend dem beim Adamantan gezeigten Verfahren ergeben sich die folgenden besetzten σ-Molekülorbitale des Adamantan-2,6-dion-Gerüsts, von denen nur die fünf mit dem höchsten Energieinhalt gezeichnet sind (siehe folgende Seite). Bezüglich der Koeffizientensymbole gilt das gleiche wie im Fall des Adamantans (vergl. Anhang B).


E
a_2
σ_{12}
b_2
σ_{11}
b_1
σ_{10}
a_1
σ_9
b_2
σ_8

LITERATURVERZEICHNIS

Folgende Abkürzungen werden in der Literaturangabe benutzt:

J. Amer. Chem. Soc.	JACS
J. Org. Chem.	JOC
J. Chem. Phys.	JCP
J. Chem. Soc.	JCS
J. Phys. Chem.	JPC
Tetrahedron Let.	Tet. Let.
Tetrahedron	Tet.

1 a) W.Moffit, R.B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne, C. Djerassi, JACS 83, 4013 (1961)
b) O.E. Weigang, E.G. Höhn, JCP 48, 1127 (1968)
c) A.D. Buckingham, J.P. Stiles Acc. Chem. Res. 7, 258 (1974)
d) O.E. Weigang, E.G. Höhn, JACS 88, 3673 (1966)
e) T.D. Bouman, A. Moscowitz, JCP 48, 3115 (1968)
f) Y.-H. Pao, D.P. Santry, JACS 88, 4157 (1966)
g) T.D. Bouman, D.A. Lightner, JACS 98, 3145 (1976)

2) J.A. Schellman , JCP 44, 55 (1966)
3) J.A. Schellman , Acc. Chem. Res. 1, 144 (1968)
4) G. Snatzke, Angew. Chem. 91, 380 (1979)
5) G. Snatzke, G. Eckhardt, Tetrahedron 26, 1143 (1970)
6) C. Djerassi, W. Klyne, JCS 1963, 2390
7) C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Šipoš, Tet. 19, 919 (1963)
8) W. S. Briggs, M. Šuchý, C. Djerassi. Tet. Let. 1968, 1097
9) R. Wiartalla, Diplomarbeit Bochum 1975
10) E. Ruch, A. Schönhofer, Theor. Chem. Acta 10, 91 (1968)
11) ibid 19,225 (1970)
12) E. Ruch, Acc. Chem. Res. 5, 49 (1972)
13 a) H. Meerwein, W. Schürmann Liebigs Ann. Chem. 398, 196 (1913)
b) H. Meerwein, Germ. Patent 277467 (1913); Chem. Zentralbl. 1914 II, 740
c) H. Meerwein, F. Kiel, G. Klösgen, E. Schock, J. Prakt. Chem. 104, 161 (1922)
14) P.A. Verbrugge, Chemie en Techniek 28, 161 (1973)
15 a) S. Landa, Z. Kamýček, Chem. Listy 52, 1150 (1958); Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 1320 (1959)
b) J. P. Schaefer, L. M. Honig, JOC 33, 2655 (1968)
c) J.K. Moiseev, T.M. Mratkhuzina, A.P. Anatonova Otkrytiya, Izobret., Prom. Obraztsy, Tovarnye Znaki 53, 74 (1976)
16) H. Klein, Privatmitteilung

17) Als Beispiele seien erwähnt:
a) I.K. Moiseev, R.I. Doroshenko, T.A. Mratkhuzina, S.S. Novikov, Bull. Acad. Sci., USSR 9, 51 (1973)
b) I.K. Moiseev, P.G. Belyaev, T.A. Mratkhuzina, N.P. Tkacheva, S.S. Novikov, Bull. Acad. Sci., USSR 9, 48 (1973)
18) A. M. Aleksandrov, V.P. Kukhar, G.J. Danilenka, A.P. Krasnoshcheck, JOC USSR 13, 1505 (1977)
19) W.S. Briggs, M. Šuchý, C. Djerassi, Tet. let. 1968, 1097
20) V. Prelog, R. Seiwerth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 74, 1644 (1941)
21) Die Enolisierung kann aufgrund der Bredt'schen Regel nur nach einer Seite zum C-3 bzw. C-7 erfolgen; J. Bredt, Liebigs Ann. Chem. 437, 1 (1924)
22) J.P. Ferris, N.C. Miller, JACS 85, 1325 (1963)
23) J.A. Peters, J.M. van Toorn, H. van Bekkum, Tet. let. 30, 633 (1974)
24) H. Stetter, H.G. Thomas, Chem. Ber. 101, 1115 (1968); H. Stetter, H.G. Thomas, K. Meyer, Chem. Ber. 103, 863 (1970)
25) J.M. McEuen, R.P. Nelson, R.G. Lawton, JOC 35, 690 (1970)
26) H.A. Bruson, T.W. Riener, JACS 65, 23 (1943); H.T. Openshaw, Sir R. Robinson, JOC 1946, 912
27) A.F. Ferries, JOC 20, 780 (1955)
28) H. Stetter, K. Elfert, Synthesis 1974, 36
29) T.A. Klimova, M.M. Krayushkin, V.V. Sevost'yanova, S.S. Novikov, N.F. Karpenko, Bull. Acad. Sci. USSR 24, 1450 (1975)
In der Vorschrift zur Darstellung von 16 befindet sich ein Druckfehler: Die einzusetzende Menge Brom darf nicht – wie angegeben – in ml, sondern muß in g verwendet werden; anderenfalls entsteht statt des Dibrom- das Tetrabrom-Produkt.
30) I.V.Zavarzin, T.A. Klimova, M.M. Krayushkin, V.V. Sevost'yanova, S.S. Novikov, Bull. Acad. Sci. USSR 23, 2668 (1974)
31) F.G. Saitkulova, T.A. Kadyrmatova, G.G. Abashev, I.I. Lapicin, Izv. Vyssh. Uchebn Zaved., Khim. Tekhnol. 20, 1078 (1977)
32) H. Stetter, H. Held, A. Schult-Oestrich, Chem. Ber. 95, 1687 (1962)
33) S. Hünig, M. Kiessel, J. Prakt. Chem. 138, 224 (1958)
34) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, JACS 85, 207 (1963)
35) F. Möller in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. XI/1 Seite 985 Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1957
36) S. Hünig, H. Koch, Fortschr. Chem. For. 14, 235 (1970)
37) L.M. Weinstock, S. Karady, F.E. Roberts, A.M. Hoinowski, G.S. Brenner, T.B.K. Lee, W.C. Lumma, M. Sletzinger, Tet. let. 1975, 3979
38) O.E. Krivoshchekova, A.A. Shamshurin, JOC USSR 7,474 (1971)
39) L. Ruest, G. Blouin, P. Deslongchamps, Synth. Commun. 6, 169 (1976)
40) R. H. Rynbraut, F. L. Schmidt, J. Med. Chem. 14, 54 (1971)

41) J.P. Chupp, E.R. Weiss, JOC 33, 2357 (1968)
42) B.C. Challis, J. Challis in S. Patai (Herausgeber) The Chemistry of Functional Groupe. The Chemistry of Amides. Interscience 1970, Seite 752
43) G. Renner, J. Boie, Q. Scheben, Ger. Offen. 2,412,784; C.A. 84, 43341p
44 a) Cyclisierung von 5 zum Homo-derivat: B.R. Vogt Tetrahedron Let. 1968, 1579; M. Nakazaki, K. Naemura, JOC 42, 4108 (1977)
b) Cyclisierung von 3, zum Homo-Derivat: R. S. Henry, W. T. Moodie, W. Parker, G. Watt, JCS, Perkin Trans.1 1975, 803
45) P.G. Gassmann (Herausgeber): Studies in Organic Chemistry, Vol. 5 Adamantane - The Chemistry of Diamond Molecules. R.C. Fort, Jr., Marcel Dekker, Inc. New York, Basel 1976 Seite 74
46) Cyclisierung von 3: O. Böttger Ber. Dtsch. Chem. Ges. 70, 314 (1937)
47) Cyclisierung von 15 über 19: J. Janku, S. Landa Coll. Czech. Chem. Comm. 35, 375 (1970)
48) Cyclisierung von 19 mit Dibromessigester: H. Stetter, H. Thomas Chem. Ber. 99, 920 (1970)
49) Cyclisierung von 15 mit Amidacetalen: H. Stetter, U. P. Dorsch, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1406
50) W.J. Gottstein, L.C. Cheney; JOC 30, 2072 (1965)
51) A.F. Cockerll, G.L.O. Davis, R.C. Harden, D.M. Rackham, Chem. Rev. 73, 553 (1973)
52) J.M. Bijvoet, Proc. Roy. Soc. Amsterdam B 52, 313 (1949)
J.M. Bijvoet, A.F. Peerdemann, A.J. van Bommel, Nature 168, 271 (1951)
53) H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 61, 2773 (1979)
54) J. Tabushi, Y. Aoyama: JOC 38, 3447 (1973)
G. Snatzke, H. Klein: Chem. Ber., 105, 244 (1972)
55) J.C. Graham, D.H. Marr: Can. J. Chem., 50, 3857 (1972)
W. Lehnert: Te. Lett., 1971, 1501; G. Höfle; Z. Naturforsch. 28 b, 831 (1973)
56) R.S. Monson, D.N. Priest; Can. J. Chem., 49, 2897 (1971)
57) H. Gross, J. Gloede; Chem. Ber., 96, 1387 (1963)
F. Korte (Herausgeber), Methodicum Chimicum Bd. 6, S. 654
58) J. Otten, T. Papenfuhs; Ger. Offen. 2,239,799; C.A. 80,P133086 f
59) Y. Fujimoto, T. Tatsuno. Tet. Let. 1976, 3325
60) R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff, C. A. Milewski, Chem. Comm. 1971, 1097
61) A. Roedig; Houben-Weyl, Bd. V/4 595 (1960), D.H. Hunter, R.A. Perry; Synthesis 1977, 37
62) R. Appel; Angew. Chem., 85, 863 (1975); I.M. Downie, J.B. Holmes, J.B. Lee; Chem. Ind. (London), 1966, 900
J. Hooz, S.S.H. Gilani; Can. J. Chem., 46, 86 (1968)
63) G.A. Wiley, R.L. Hershkowitz, B.M. Rein, B.C. Chung; JACS 86, 964 (1964)
64) E.W. Della, H.K. Patney; Synthesis, 1976, 251
65) J. Tabushi, Z. Yoshida, Y. Aoyama; Chemistry Lett., 1973, 123
66) J. Cason, D.M. Walba; JOC 37, 669 (1972)
67) G. Snatzke, D. Marquarding, Chem. Ber. 100, 1710 (1967)
68) E.J. Corey, B.W. Erickson, JOC 36, 3553 (1971)
69) T.-L. Ho, H.C. Ho, C.M. Wong, JCS, Chem. Commun. 1972, 791

70) E.V. Condon, W. Altar, H.J. Eyring; JCP 5, 753 (1937)
71) J. Tinocco, Jr., Adv. Chem. Phys. 4, 113 (1962)
72) A. Moscowitz Adv. Chem., Phys. 4, 67 (1962)
73) J.G. Kirkwood, J. Chem. Phys. 7, 139 (1939)
74) S.F. Mason (ed), Optical Activity and Chiral Discrimination, D. Reidel, Publishing Company, Dordrecht - Boston - London 1979, Seite 1 ff.
E. Charney, The Molecular Basis of Optical Activity, Wiley & Sons, New York, 1977, Kap. 4 u.7
75) J.A. Schellman, JCS A 44, 55 (1966)
76) E. Ruch, Theor. Chim. Acta 11, 183 (1968)
77) Zur Einführung in die Algebraische Betrachtung geeignet: C.A. Mead, Topics in Current Chemistry 49, 1 (1974)
78) E. Ruch; Angew. Chem.; 89, 67 (1977)
79) H.J.S. Dewar, J.A. Hashmall, C.G. Verrier, JACS 90, 1953 (1968)
80) D.N. Kirk, W. Klyne; JCS, Perkin I, 1974, 1076; M.T. Hughes, J. Hudec, Chem. Com. 1971, 805
81) Chin-yah Yeh, F.S. Richardson, Theoret. Chim. Acta (Berlin), 43, 253 (1977)
82) J.A. Salthouse, M.J. Ware; Point Group Character Tables and Peloted Dacta.; Cambridge University Press, Cambridge 1972
83) F. Kober, Chem. Ztg. 103, 239 (1979)
84) W.L. Jorgensen, L. Salem, 'The Organic Chemist's Book of Orbitals' Academics Press, New York, London 1973
85) K. Fukui, H. Kato, T. Yonezawa; Bull. Chem. Soc., Jap. 34, 1111 (1961)
86) B. Kovac, L. Klasinc, Croat. Chim. Acta 51, 55 (1978); C,A. 89, 120 413 w
87 a) C.P. Smith: 'Dielectric Behaviour and Structure' McGraw-Hill Book Co., Inc. New York 1955
E. S. Gould 'Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie', 2. Auflage, Verlag Chemie 1969, Kap. 3
b) P.R. Wells in Progress in Physical Organic Chemistry, Vol. 6, Intersience, New York 1968, S.127
c) C.A. Grobb, W. Fischer, Helv. Chim. Acta 61, 1588 (1978)
88) J.A. Pople, M. Gordon, JACS 89, 4253 (1967); W.J. Hehre, J.A. Pople, JACS 92, 2191 (1970)
89) E.F. Ernstbrunner, J. Hudec, JACS 96, 7106 (1974)
90) J. Mason, JCS 1971 (1038)
91) O.E. Weigang, jr., E.G. Höhn; JACS 88, 3673 (1966)
92) E.J. Corey, H.J. Burke; JACS 77, 5418 (1955)
93) J.H. van't Hoff; Bull. Soc. Chim. France (2)23, 298 (1875)
94) W. Moffit, J. Chem. Phys. 25, 567 (1956)

LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Rainer Wiartalla
Geburtsdatum	24. November 1950
Geburtsort	Duisburg
Konfession	evangelisch
Familienstand	Heirat am 13.9.1973 mit Wilma Iljas
	Geburt eines Sohnes Christian am 28.12.1976
Eltern	Karl Wiartalla und Herta, geb. Wagner
Beruf des Vaters	Architekt

Schulausbildung

1956 – 1962	Evangelische Volksschule zu Duisburg-Bissingheim
1962 – 1967	Freiherr-vom-Stein-Realschule Duisburg, Abschluß: Mittlere Reife
1967 – 1970	Mercator-Gymnasium Duisburg, Abschluß: Reifeprüfung

Hochschulausbildung

15. Okt. 1970	Aufnahme des Chemie-Studiums an der Ruhr-Universität Bochum
25. Okt. 1972	Diplom-Vorprüfung und Beginn des Hauptstudiums
1. Okt. 1974	Abschluß des theoretischen Teils der Diplom-Hauptprüfung
Okt. 74 – Okt. 75	Anfertigung der Diplomarbeit
7. Okt. 1975	Beendigung des Studiums und Diplom-Urkunde

Beruflicher Werdegang

9. Dez. 1975	Annahme als Doktorand am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum. Beginn der Promotion unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Snatzke.
ab Aug. 1980	Anfertigung der Dissertationsschrift
Nov. 76 – Aug. 78	Beschäftigung als wissenschaftliche Hilfskraft
Seit 1. Sept. 1978	Assistententätigkeit (m. d. V. b.) am Lehrstuhl für Strukturchemie